

ANNALES DE L'INSTITUT PASTEUR

LES DÉSHARMONIES DE LA FONCTION RÉNALE ET LEURS CONSÉQUENCES BIOLOGIQUES CHEZ LES MOUSTIQUES

LES FAITS ET LEURS APPLICATIONS

par E. ROUBAUD.

J'ai réuni dans ce mémoire des faits relatifs à la biologie des moustiques, en apparence peut-être très distants les uns des autres, mais qu'une étude attentive montrera cependant reliés entre eux par une base physiologique commune, la fonction excrétrice ou fonction rénale.

Si l'on pénètre quelque peu dans la physiologie des Culicides, on s'aperçoit rapidement que les exigences de l'excrétion normale jouent, chez ces insectes, un rôle non moins important, dans le déterminisme de leurs adaptations essentielles, que les nécessités alimentaires ou respiratoires par exemple. On ne tarde pas à reconnaître également que, chez nombre d'espèces au moins, l'organisation excrétrice, dans une certaine mesure insuffisante pour assurer l'épuration normale de l'organisme, se montre en *désharmonie*, pourrait-on dire, avec les nécessités physiologiques courantes. Il en résulte tantôt un préjudice mortel pour les individus, tantôt des à-coups obligatoires dans le cycle des générations de l'espèce, entraînant des adaptations particulières appelées à corriger les insuffisances excrétrices. Les phénomènes de l'hibernation sont dans ce cas.

L'interprétation de ces particularités physiologiques offre un grand intérêt au point de vue de la biologie générale. Elle en a également un au point de vue pratique. J'ai tenu, dans ce travail, à ne pas séparer ces deux points de vue, ne serait-ce que pour appeler davantage l'attention sur des faits qui n'ont point été envisagés jusqu'ici sous le jour où nous les présentons. L'étude biologique des moustiques nécessite encore bien des recherches. J'ai bon espoir que le présent exposé, orienté dans le sens indiqué, pourra provoquer des investigations nouvelles et faire progresser quelque peu les notions théoriques et pratiques qui concernent ces insectes.

I. — LES INTOXICATIONS DE GROUPEMENT ET LA RÉGULATION DES FAUNES LARVAIRES D'ANOPHÈLES

INVERSION APPARENTE DANS LA DENSITÉ DES LARVES ET DES MOUSTIQUES ADULTES CHEZ L'*A. maculipennis*.

Dans mon précédent mémoire sur les conditions de nutrition et l'adaptation au bétail des anophèles en France (1), j'ai attiré déjà l'attention sur un fait singulier qui frappe immédiatement lorsqu'on recherche systématiquement dans une région l'*A. maculipennis*, et qui est l'*inversion apparente de la densité des larves et des adultes*. Dans les régions de grandes surfaces marécageuses, les larves sont très souvent difficiles à découvrir, presque toujours rares et isolées dans les endroits où on les observe, tandis que, au contraire, les moustiques adultes sont excessivement nombreux. Inversement, dans les régions où l'étendue des surfaces d'eau stagnante est faible, où les gîtes larvaires possibles sont réduits à des collections d'eau limitées, les larves sont abondantes et faciles à découvrir, alors que la faune des adultes est relativement de densité très restreinte. Il semble, au premier abord, que plus les larves sont abondantes, moins les adultes le sont et réciproquement.

Quelle est la cause de cette particularité curieuse? On a pu penser qu'il s'agissait là d'une influence nuisible, exercée par

(1) Ces *Annales*, 34, n° 4, avril 1920.

les vents sur les grandes surfaces d'eau; mais j'ai montré que cette interprétation ne résistait pas à une observation attentive. Les larves sont rares, même dans les grandes surfaces à l'abri du vent. J'ai interprété le phénomène comme subordonné à deux actions concurrentes différentes : 1^o l'attraction exercée sur les femelles par les vastes espaces d'eau qui leur permettent de disséminer leurs œufs sur de grandes distances; 2^o la concurrence qui s'exerce à l'état larvaire dans les petites surfaces où les larves sont nombreuses.

De quelle nature peut être cette concurrence si vraiment elle existe? On peut penser immédiatement à une concurrence d'ordre alimentaire. Les larves se gênent réciproquement pour manger, toute réaction ou mouvement brusque de l'une amenant une alerte générale chez les autres. L'observation dans la nature, aussi bien qu'au laboratoire, démontre que cette interprétation est, jusqu'à un certain point, exacte.

D'autre part, l'aliment lui-même est moins abondant lorsque les larves sont nombreuses. L'appel constant des particules microscopiques flottantes, exercé en surface, par les larves en cours d'activité alimentaire, aboutit certainement à un appauvrissement relatif des ressources nutritives du milieu. On peut s'en rendre parfaitement compte en répandant à la surface de la nappe d'eau où vivent les larves une poudre flottante très ténue. Si les larves sont abondantes et très actives, la pellicule formée se trouve rapidement détruite, *nettoyée* par le brassage alimentaire incessant de la faunule, tandis que, dans une surface comparable à larves peu nombreuses, la pellicule superficielle se maintiendra beaucoup plus longtemps.

Mais, si ce facteur d'appauvrissement alimentaire joue également un rôle parmi les autres facteurs de concurrence appelés à restreindre la production en moustiques d'une collection d'eau limitée, cette action ne paraît encore que d'une importance relative. Dans les surfaces herbues affectionnées par les larves, les ressources alimentaires, constituées surtout par les végétaux microscopiques et les protozoaires, sont très abondantes. Les larves ne s'alimentent pas exclusivement en surface; elles visitent aussi les particules submergées, notamment la surface des filaments d'algues, les feuilles des végétaux aquatiques toujours très riches en éléments microscopiques

utiles à leur alimentation. Si nombreuses soient-elles, elles ne sauraient donc épuiser totalement le milieu et le rendre absolument impropre à leur développement. Tout au plus ce dernier pourra-t-il être plus ou moins retardé pour les larves vivant dans les collections d'eau réduites où s'exerce une concurrence alimentaire intensive.

J'ai cherché, au cours de l'été dernier, en Vendée, à examiner de plus près la question par des élevages directs, *ab ovo*.

Les expériences relevées ci-après, dans lesquelles j'ai pu manier à mon gré le facteur alimentaire, m'ont amené à reconnaître l'intervention, dans les milieux à surface restreinte, d'un autre facteur de concurrence, décisif celui-là et sans appel, car il est lié à l'intoxication lente des larves par les excreta de la faune, incessamment rejetés dans un milieu non renouvelé. Ces expériences font, en effet, ressortir que dans un tel milieu, si la population larvaire vivant en surface dépasse une certaine abondance relative, cette population est bientôt affectée d'un état d'asthénie progressif, dû à une surcharge excrétrice intense et qui aboutit plus ou moins rapidement et complètement à la mort.

EXPÉRIENCES DÉMONTRANT L'INFLUENCE DE L'ÉTENDUE DES SURFACES
D'EAU SUR LE DÉVELOPPEMENT DES LARVES D'*A. maculipennis*.

Pour réaliser ces expériences, j'ai placé dans des récipients cylindriques, de diamètre et de profondeur différents, un nombre déterminé d'œufs d'*A. maculipennis* fraîchement pondus. La surface d'eau était variable suivant les récipients. Dès leur éclosion, les jeunes larves étaient alimentées en abondance à l'aide de la poudre d'algue microscopique (*Proto-coccus viridis*) dont j'ai précédemment préconisé l'emploi (1) pour l'éducation expérimentale, jusqu'alors considérée comme à peu près irréalisable, *ab ovo*, des larves d'anophèles. Cette poudre était projetée en quantité proportionnée au nombre des larves, à de nombreuses reprises dans la journée, de manière à permettre aux larves une alimentation abondante, sensiblement continue. La température moyenne des élevages était la

(1) Ces *Annales*, 32, n° 9, septembre 1918.

même pour tous, environ 18°. Tous les récipients étaient soumis chaque jour pendant deux heures à une exposition aux rayons solaires directs, de manière à réaliser au sein de la nappe d'eau un dégagement important d'oxygène, par l'action chlorophyllienne de l'algue. Les résultats sont donnés ci-après avec le détail de chacune des expériences.

EXPÉRIENCE I. — 120 œufs d'*A. maculipennis* sont placés le 6 août en expérience, dans un petit cristalliseur de 65 millimètres de diamètre, renfermant 60 cent. cubes d'eau. Les larves éclosent le 8. La surface d'eau qui leur est offerte est d'environ 28 centimètres.

La croissance avec première mue s'effectue normalement, quoique lentement, jusqu'au 16. Le 17, 80 p. 100 environ des larves sont frappées de paralysie plus ou moins complète et tombent au fond de l'eau sans réagir aux excitations. Beaucoup sont absolument inertes et paraissent mortes; mais à l'examen microscopique on constate qu'elles sont simplement en léthargie : les mouvements du cœur subsistent encore, ainsi que certaines contractions musculaires. L'eau du récipient est alors complètement renouvelée. Une quarantaine de larves survivent et se rétablissent; la croissance reprend, mais trois nymphes seulement parviennent à se former du 9 au 14 septembre. Les autres larves, sans s'être transformées, meurent en masse à partir du 20 septembre.

Des trois nymphes formées, une seule parvient à une éclosion normale, les deux autres ne parviennent pas à libérer le moustique adulte.

EXPÉRIENCE II. — 40 œufs d'*A. maculipennis* sont placés le 8 août dans une boîte de Pétri de 95 millimètres de diamètre, renfermant 60 cent. cubes d'eau. La surface d'eau offerte aux 40 larves qui éclosent le 10 est de 68 centimètres environ.

La croissance est régulière et, dans les premiers jours, beaucoup plus rapide que dans le récipient précédent. Le 16 août, la longueur moyenne des larves dépasse déjà du tiers celles de l'expérience I. Le 17, leurs dimensions moyennes sont doubles des précédentes; mais, à partir du 18, la mortalité commence à apparaître : 16 larves meurent à cette date, avec les mêmes caractères de paralysie que les précédentes. Trois nymphes se forment successivement les 30 août, 2 et 4 septembre. Les autres larves meurent successivement dans le courant de septembre, la plupart au moment de leur transformation nymphale, les nymphes profondément asthéniques étant impuissantes à se libérer de la dépouille larvaire. Les quelques nymphes formées ne peuvent donner naissance à l'adulte.

EXPÉRIENCE III. — 140 œufs d'*A. maculipennis* sont placés le 9 août dans un tube de verre cylindrique de 35 millimètres de diamètre, renfermant 70 cent. cubes d'eau. La surface d'eau offerte aux larves qui éclosent le 11 est d'environ 9 centimètres.

Croissance très peu active les premiers jours. Le 15 août, une centaine de larves sont séparées du récipient originel et placées dans un cristalliseur de 95 millimètres de diamètre renfermant 100 cent. cubes d'eau.

Dans ce nouveau récipient, à surface d'eau plus étendue (68 centimètres), les larves croissent plus rapidement. Le 18, elles sont déjà doubles de leurs

congénères du tube à surface réduite. Mais l'asthénie commence à se manifester et beaucoup de larves meurent progressivement. Le 20 septembre, la mortalité s'accélère. Aucune larve ne parvient à la nymphose.

Dans le tube étroit, la croissance a été ralentie dès le début. Le 4 septembre, on y trouve encore des larves ne dépassant pas 1 millim. 5 de long, alors que d'autres dépassent 12 millimètres. Aucune de ces larves ne parvient à la nymphose.

EXPÉRIENCE IV. — Une centaine d'œufs d'*A. maculipennis* sont placés le 14 août en un tube cylindrique de 35 millimètres de diamètre renfermant 70 cent. cubes d'eau. Croissance très lente jusqu'au 29 août. A cette date les larves sont retirées du tube et placées dans un cristalliseur de 300 cent. cubes d'eau ayant 120 millimètres de diamètre. Dans ce récipient d'ouverture notablement plus large la croissance s'effectue un peu mieux que dans les expériences précédentes, mais une mortalité sensible apparaît cependant dès le 6 septembre. Une première nymphe se forme, normale, le 9 septembre; quelques autres sont également obtenues, malgré la mortalité considérable, dans le courant du mois. Quelques adultes seulement parviennent à l'éclosion.

EXPÉRIENCE V. — Le 6 septembre, 10 larves de ce cristalliseur, qui sont manifestement en retard sur les autres et ne mesurent pas plus de 30 millimètres de long, sont placées à part, en boîte de Pétri de grand diamètre (140 millimètres). La surface libre qui leur est offerte dans ce nouveau récipient, de profondeur très faible, est d'environ 154 centimètres.

Ces larves dès l'origine sont asthéniques; elles mangent peu les deux premiers jours; mais dès le troisième jour leur croissance est déjà manifeste. Elle s'effectue ensuite rapidement et normalement, sans aucune mortalité. La première nymphe apparaît le 20 septembre, les autres les jours suivants. Les moustiques parviennent tous normalement développés à l'éclosion.

INTOXICATION SPONTANÉE DES LARVES D'*A. maculipennis* EN SURFACE D'EAU RÉDUITE.

On voit, par ces expériences, que l'étendue relative de la surface d'eau offerte aux larves influe considérablement sur leur développement. Toutes les conditions d'alimentation, de température, de milieu restant les mêmes, seules ont pu parvenir à l'éclosion parfaite, sans subir les effets d'une mortalité anormale, les larves placées en petit nombre dans un récipient de large surface et disposant d'environ 15 cent. carrés de surface d'eau libre par larve. Quelle que soit la profondeur relative de la masse d'eau où s'effectue le développement, le groupement des larves en grand nombre sur une même surface d'eau limitée détermine rapidement une mortalité excessive.

Quelle est la cause de cette mortalité? On pouvait penser tout d'abord à une sorte d'épizootie provoquée par une infection parasitaire ou microbienne. L'examen des larves mortes n'a pas permis de s'arrêter à cette conception. D'ailleurs, on a pu remarquer que les larves provenant des groupements frappés d'asthénie ou d'arrêt de croissance (expér. III et V), lorsqu'elles sont soustraites à l'action toxique du milieu et placées dans des récipients nouveaux, reprennent bientôt leur évolution. Il en est de même lorsque, sans changer l'étendue de la surface d'eau, on renouvelle complètement la masse liquide où vivent les larves, et cela en pleine crise de mortalité intensive. C'est donc dans l'eau non renouvelée où les larves vivent depuis un certain temps que s'accumulent les substances déterminant l'asthénie progressive caractéristique et la paralysie mortelle qui frappent les élevages; ces produits, dont les effets sont d'autant plus marqués que les larves sont plus abondantes et l'élevage plus ancien, résultent par suite directement de l'activité biologique des larves; il ne peut donc s'agir que de leurs propres excréta incessamment émis dans le milieu.

Après m'être arrêté à cette conception, j'en ai cherché la confirmation dans l'examen anatomique des larves. La question m'apparaissait, en effet, comme la suivante : les larves vivant en surface d'eau restreinte s'intoxiquent les unes les autres en ingérant d'une façon continue, avec leur nourriture, les produits de désassimilation qu'elles rejettent constamment pendant toute leur vie active. Les effets de cette intoxication se traduisent par des manifestations d'asthénie progressive, analogues à celles que l'on observe expérimentalement lorsqu'on fait ingérer à ces mêmes larves, sous forme de poussières infinitésimales projetées à la surface des eaux, des substances toxiques. Ce sont vraisemblablement les produits de l'excrétion urinaire, émis sous la forme de corpuscules d'urates insolubles dans l'eau, qui sont repris par les larves avec leur nourriture en surface et provoquent la surcharge croissante et l'intoxication. S'il en est ainsi, on est fondé à penser que l'état de surcharge excrétrice doit se traduire par une modification réactionnelle des organes excréteurs ou tubes de Malpighi, analogue à celle qu'on observe chez les moustiques ou les mouches en

état d'asthénobiose hivernale, puisque celle-ci relève, comme nous le verrons plus loin, d'influences analogues.

L'étude anatomo-histologique des larves asthéniques de mes élevages a justifié cette conception d'une manière complète. Chez toutes les larves mortes ou mourantes, les tubes de Malpighi traduisent une hypertrophie considérable, allant au double environ du diamètre courant de ces organes, parfois davantage (fig. 2, n° 3). Les tubes des larves intoxiquées se reconnaissent de plus immédiatement à leur coloration blanchâtre, et à leur aspect opaque dû à l'accumulation des granules d'excrétion. On peut déceler par transparence les cordons malpighiens des larves en souffrance. Dans les coupes, on note un développement exagéré du cytoplasme des éléments de l'épithélium, dont l'état hypertrophique aboutit à une réduction marquée de la lumière centrale, laquelle devient souvent presque virtuelle (fig. 1, n°s 2 et 3). On peut noter également cette réduction à l'examen direct. Chez les larves mortes ou mourantes, le cytoplasme des éléments malpighiens se montre le plus souvent altéré ou même détruit par places. L'examen des n°s 2 et 3 (fig. 1) montre nettement, par rapport aux larves normales du n° 1, l'étendue des modifications réactionnelles affectant le parenchyme excréteur des larves éduquées en milieu surpeuplé.

Nous verrons plus loin que ces réactions hypertrophiques des tubes de Malpighi se retrouvent avec des caractères identiques chez les moustiques adultes en état d'hibernation.

De telles particularités traduisent avec certitude dans les deux cas l'état de surcharge excrétrice des organismes, qui s'efforce vainement de compenser la suractivité fonctionnelle imposée aux organes d'excrétion.

DESTRUCTION NATURELLE DES LARVES DANS LES AGGLOMÉRATIONS TROP DENSES. L'ENCOMBREMENT LARVAIRE ET LA RÉGULATION SPONTANÉE DES FAUNES.

J'ai recherché si, dans la nature, on pouvait relever des exemples d'intoxications spontanées semblables à celles des élevages et aboutissant aux mêmes effets réducteurs de la population larvaire.

Dans une mare de petites dimensions, d'environ 3 mètres

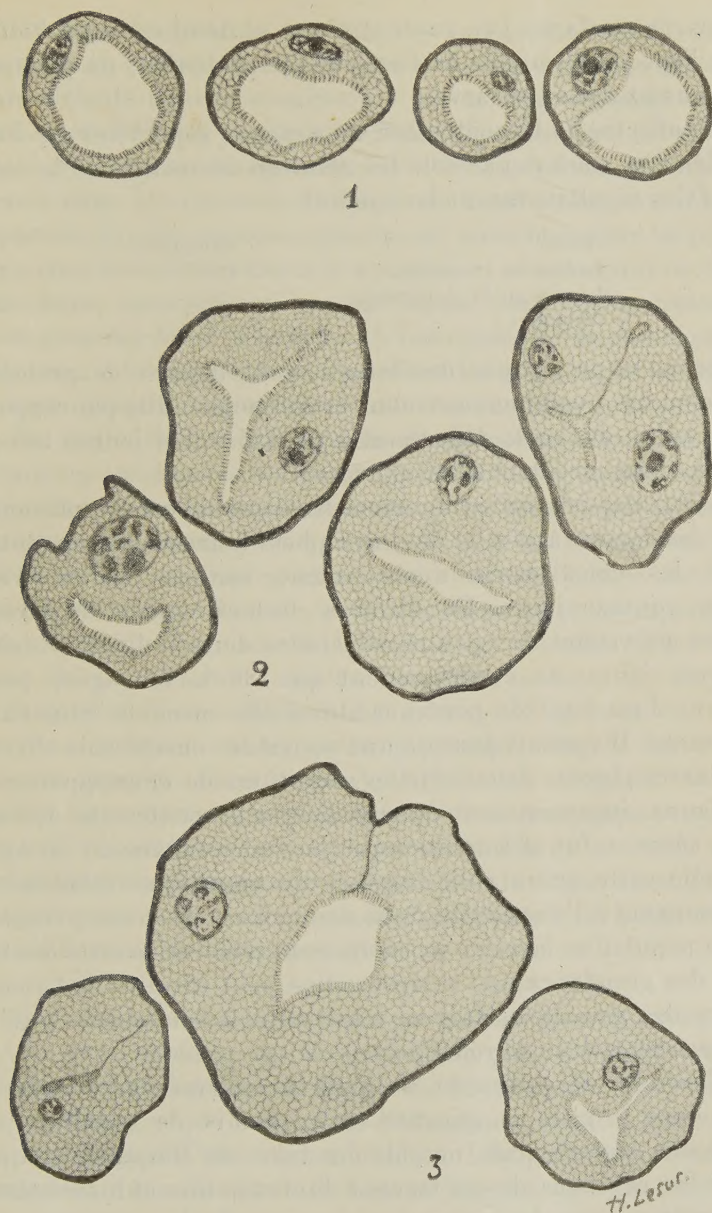


FIG. 1. — Coupe transversale des tubes de Malpighi : 1, larves normales, recueillies dans les eaux de grande surface à peuplement clairsemé ; 2 et 3, larves asthéniques affectées de surcharge malpighienne provenant des expériences I-III d'éducation en surface restreinte : on notera l'hypertrophie considérable de l'épithélium malpighien et la réduction correspondante de la lumière des tubes.

carrés de surface, j'ai rencontré en septembre, c'est-à-dire vers l'époque terminale de l'activité anophélienne, un groupement assez dense de larves.

J'ai effectué le 15 septembre un dragage superficiel au filet fin de cette mare et j'ai noté les résultats immédiats de la capture. Ces résultats furent les suivants :

OEufs.	Centaines
Larves au 1 ^{er} stade.	155
Larves au 2 ^e et 3 ^e stade	75
Nymphes	0

Ainsi, la proportion des larves ayant dépassé le premier stade ou des nymphes s'est montrée infime ou nulle par rapport au nombre des œufs déposés et à celui des très jeunes larves ayant commencé leur développement.

Ce résultat est particulièrement frappant si l'on se représente que les larves âgées et les nymphes fournissent un total dont les constituants s'échelonnent sur des délais d'au moins quinze jours. En d'autres termes, qu'à 150 jeunes larves provenant des pontes effectuées dans le délai de deux à trois jours, ne correspondent que 80 larves âgées provenant d'un total de pontes additionnées pendant plusieurs semaines. Il s'ensuit donc qu'une mortalité considérable affecte les larves placées dans de telles conditions de développement. La faune, incessamment renouvelée par les pontes, se détruit sans cesse au fur et à mesure que les larves avancent en âge, de telle sorte qu'un petit nombre de moustiques seulement parviennent à l'état adulte. Sans doute, dans ces mares réduites où la population larvaire incessamment renouvelée reste dense, une des grandes causes de destruction peut résulter de l'abondance des parasites. Mais ce n'est point là sans doute le plus important facteur de réduction.

L'examen des tubes de Malpighi des larves âgées recueillies dans le gîte en question m'a permis de constater en effet une hypertrophie notable des tubes de Malpighi, traduisant les réactions de ces larves à l'intoxication et manifestant du même coup les raisons maîtresses de la mortalité qui affecte ces élevages naturels en surface d'eau trop restreinte (fig. 2, n° 2).

Par comparaison, j'ai étudié dans les gîtes à grande surface

de la zone des marais vendéens les proportions relatives des larves aux différents stades : je n'ai constaté qu'une variation insignifiante dans le nombre des larves nouvellement écloses par rapport à celui des grandes larves. D'autre part, même chez les larves âgées des générations d'arrière-saison, je n'ai pu noter dans les tubes de Malpighi de réaction hypertrophique appréciable. Ces organes apparaissent, aussi bien chez les jeunes que chez les larves prêtes à la nymphose, sous l'aspect de tubes incolores, transparents, à canal central bien visible comme le font ressortir les n^{os} 1 et 2 (fig. 1). Les causes de mortalité précédentes n'interviennent donc pas dans les gîtes où les larves ont à leur disposition pour vivre une étendue d'eau considérable.

En Italie, Sella a fait également des constatations très instructives touchant la mortalité plus élevée des larves, dans les agglomérations naturelles, en été qu'au printemps. Il note et précise par des chiffres que, en été (où les larves sont plus abondantes), la disproportion entre les très jeunes larves et les larves âgées est très grande, tandis qu'au printemps, où les larves sont plus rares, la mortalité est réduite. C'est ainsi que le 8 août, sur 1 mètre carré de surface, il compte : 119 petites larves, 39 larves moyennes, 6 grosses larves et aucune nymphe; tandis qu'au printemps, d'après les statistiques données, l'écart entre les différentes catégories est très faible. Pour l'auteur, la faible mortalité de printemps compense le petit nombre des larves produites, tandis qu'en été la mortalité intervient de manière à équilibrer la faune alors que les larves sont plus nombreuses. Mais Sella ne s'est point représenté la cause de cette mortalité.

Des constatations diverses qui précèdent, nous pouvons conclure que l'étendue des surfaces d'eau joue un rôle considérable dans les bonnes conditions de développement des larves d'anophèles, et par suite dans l'abondance relative des moustiques adultes d'une région donnée. L'intoxication d'encombrement, dans les eaux non renouvelées en surface, constitue l'un des plus grands facteurs naturels qui régissent automatiquement la densité d'une faune locale d'anophèles.

Lorsque les surfaces d'eau sont réduites, quelles que soient les ressources alimentaires offertes aux moustiques adultes, et

les circonstances propres à faciliter l'avènement d'une faune dense, la population des moustiques restera faible.

Nous examinerons plus loin quelles sont les conséquences prophylactiques de ces données biologiques. Les faits mis en lumière ici pour l'*A. maculipennis* me paraissent devoir être étendus, dans leur principe général, à toutes les larves d'anophèles qui pendant leur période active prennent leur nourriture en surface. Pour les autres culicides dont les larves se nourrissent au-dessous de la surface et souvent à toutes profondeurs, la question des intoxications de groupement ne se pose plus avec la même importance.

Les excréta urinaires émis par les larves à des niveaux différents de la couche d'eau ne risquent pas autant d'être repris par le brassage alimentaire et de déterminer une intoxication massive. Aussi voit-on pulluler les larves de *Culex* ou d'*Aedes* dans des collections d'eau de surface restreinte, parce que ces larves ont à leur disposition, pour éviter les excréta toxiques, la profondeur des récipients.

II. — SURCHARGE RÉNALE ET HIBERNATION

CHEZ L'*A. MACULIPENNIS*

Les observations qui précèdent permettent d'apprécier la sensibilité toute spéciale des larves d'*A. maculipennis* à l'égard des influences latentes de surcharge excrétrice. L'intoxication lente de ces larves par leurs excréta et ceux de leurs congénères aboutit au ralentissement progressif de l'activité biologique, à un état d'asthénie plus ou moins marqué, qui se termine par la paralysie et la mort. Il s'agit là d'un phénomène, dans une certaine mesure dépendant de l'activité des générations antérieures, puisqu'il s'affirme comme solidaire du groupement des larves en espace trop limité, et que ses effets progressent avec la saison. Les tendances adaptatives naturelles des femelles ont pour effet, comme nous le montrerons plus loin, de combattre ces causes d'intoxication en disséminant les pontes. Nous allons trouver dans l'étude des phénomènes d'hibernation chez le même moustique des exemples tout à fait analogues de surcharge excrétrice dépendant aussi de la

suractivité métabolique des générations antérieures, et combattue par les adaptations propres des femelles à l'hiver. Mais les phénomènes n'ont plus, comme dans le cas précédent, un caractère fortuit et accidentel. Ils surviennent cette fois d'une manière régulière et obligatoire dans le cycle des générations annuelles, sous la forme d'une périodicité fixe.

J'ai été guidé dans l'interprétation des phénomènes d'hibernation chez l'anophèle et les autres Culicides par mes précédentes recherches sur le sommeil d'hiver et les cycles asthéniques des Muscides (1). Pour la compréhension de ce qui va suivre il me faut rappeler brièvement ici les principaux faits mis en évidence dans ce travail.

Chez certaines espèces de Muscides hibernant à l'état larvaire ou nymphal, le sommeil d'hiver apparaît comme résultant d'un ralentissement métabolique obligatoire, indépendant du froid dans son déterminisme immédiat. Non seulement ce n'est pas le froid qui provoque l'hibernation, mais c'est lui l'un des facteurs actifs du réveil printanier.

On peut distinguer parmi les Muscides deux grandes catégories physiologiques, à ce point de vue. Les uns (Muscides *homodynames*) sont doués, comme la mouche domestique, le stomoxe, etc., d'une activité biologique continue : leurs générations se succèdent été comme hiver sans arrêt, si les circonstances de température sont favorables.

Les autres (Muscides *hétérodynames*) sont affectés à l'approche de l'hiver d'un arrêt spontané de l'évolution condamnant l'organisme à une vie latente obligatoire de plusieurs mois. Cet arrêt qui ne dépend pas du froid est subordonné à des phénomènes de surcharge excrétrice ou d'intoxication spontanée dont la source première est héréditaire. Le cycle annuel des générations de ces espèces se montre en effet brusquement suspendu par l'apparition d'une génération, d'emblée ralentie dans son développement et qui doit subir une longue période d'épuration réactivante avant de reprendre son évolution. L'arrêt d'hiver correspond à cette phase de réactivation qui se manifeste comme une véritable cure d'excrétion obligatoire chez un organisme asthénique, intoxiqué.

(1) Etudes sur le sommeil d'hiver préimaginal des muscides. *Bull. Biol. France et Belgique*, 56, n° 4, 1922.

La période de refroidissement hivernal ou d'*athermobiose*, lorsqu'elle n'est pas strictement indispensable, favorise ou conditionne la réactivation.

Lorsque l'organisme hibernant, c'est-à-dire frappé d'asthénie héréditaire cyclique, a repris son développement à la suite de la période réactivante d'*athermobiose*, les générations qui en procèdent se montrent toutes très actives ; leur développement rapide se poursuit sans arrêt. Mais cette évolution, à nouveau très rapide, entraîne à l'égard de leur descendance des tares de fatigue, de sénilité précoce et le cycle asthénique réapparaît avec ses exigences d'épuration excrétrice.

J'ai également établi que la période de refroidissement ou d'*athermobiose*, nécessaire à une réactivation normale, peut être remplacée dans certains cas par une période correspondante de dessèchement ou d'*anhydrobiose*, c'est-à-dire de vie en l'absence d'humidité.

Quant au mécanisme intime de cet arrêt d'évolution qui frappe les larves ou les nymphes en *asthénobiose* d'hiver, il m'apparaît lié au blocage, résultant de l'intoxication générale des éléments embryonnaires chargés d'édifier l'organisme définitif. L'activité de ces éléments non encore différenciés reste suspendue, comme demeure latente celle des éléments sexués dans un organisme jeune en cours de croissance très active.

L'étude intime des phénomènes d'hibernation chez l'*A. maculipennis* révèle des faits biologiques tout à fait comparables à ceux qui affectent les muscides hétérodynames.

Il s'agit, dans les deux cas, de phénomènes d'*asthénie cyclique* ayant pour raison physiologique essentielle la surcharge excrétrice. Le point de départ en est également de nature héréditaire, les générations actives d'été léguant aux plus tardives un patrimoine d'intoxication qui crée les conditions physiologiques spéciales des femelles hibernantes. Mais, dans le cas de l'anophèle, les phénomènes d'arrêt de développement ne portent plus sur des éléments embryonnaires appelés à l'édification de l'organisme adulte. Ils intéressent cette fois, à l'intérieur de l'organisme adulte du moustique femelle, les éléments ovulaires des glandes génitales, appelés à la genèse d'une nouvelle génération. La période de refroidissement

hivernal, loin de déterminer cet arrêt des glandes, sert au contraire à les réactiver.

Ces phénomènes, comme nous le montrerons, ne sont pas spéciaux à l'*A. maculipennis*. Ils interviennent également dans le cycle d'espèces culicidiennes, sans doute nombreuses, à des stades évolutifs divers. Mais il est nécessaire, à ce sujet, de bien préciser la nature des phénomènes envisagés. Pour les moustiques comme pour les mouches, il existe certainement des cas où l'hibernation est sous la dépendance du froid. Certaines espèces d'*Aedes*, de *Culex*, d'anophèles paraissent pouvoir hiverner à l'état adulte, sans que ce passage à la vie ralentie, provoqué par les circonstances de température, soit obligatoire pour l'espèce. Les véritables phénomènes d'hibernation obligatoire sont ceux qui apparaissent dans le cycle des moustiques avec un caractère de nécessité absolue, qui sont indépendants du refroidissement extérieur, et se présentent, de plus, avec la signification de phénomènes réactivants pour le cycle des espèces. Ce sont ces phénomènes d'hibernation vraie que seuls nous avons en vue dans ce travail.

LES PHÉNOMÈNES PHYSIOLOGIQUES DE L'HIBERNATION CHEZ L'*A. maculipennis*. STÉRILITÉ HIVERNALE ET PLÉTHORISME.

L'*Anopheles maculipennis* hiverne sous la forme adulte. Les femelles fécondées des générations d'arrière-saison passent les mois froids en état d'inactivité reproductrice bien qu'elles puissent de temps à autre se mouvoir, se déplacer en volant, et même sucer le sang. A l'approche de l'hiver on note une diminution dans le nombre des moustiques, la disparition des larves, celle des mâles; quant aux femelles subsistantes, elles manifestent des particularités physiologiques remarquables qui ont été mises surtout en évidence dans les toutes dernières années par les recherches très précises de Sella (1), aux environs de Rome, puis de Grassi (2), confirmées par celles de

(1) M. SELLA. Relazione della campagna antianofelica di Fiumicino (1919) con speciale riguardo alla biologia degli anofeli ed agli anofeli infetti; in: Seconda relazione della lotta antimalarica a Fiumicino, Rome, 1920.

(2) B. GRASSI, Osservazioni sulla biologia degli anofeli. *Annali d'Igiene*, 31, juin 1921.

Sadi de Buen (1) à Talayuela, dans la province de Barcelone.

Le fait le plus saillant qui se dégage de ces études, c'est que chez les femelles hivernantes le développement des œufs est suspendu, malgré les prises de sang, tandis que le développement des réserves adipeuses remplace celui des ovules. Les anophèles hivernants deviennent *gras*. Cet état de pléthore hivernale, qui, pour Grassi, caractérise la véritable hibernation des moustiques, est répandu surtout vers le mois de décembre, mais débute en général vers octobre. Par des captures mensuelles et des statistiques minutieuses les auteurs précités ont établi, pour des localités diverses d'Italie et d'Espagne, la marche du phénomène, d'après les proportions relatives, aux différents mois, des femelles grasses ou maigres, des femelles gorgées ou vides de sang, présentant des œufs mûrs ou non.

Pour Sella, il existerait suivant les climats deux types d'hibernation. Dans les pays froids (Allemagne) ou les endroits non chauffés (grottes, cavernes, etc.), on note l'hibernation « rigoureuse » caractérisée par la suspension complète de l'activité motrice et alimentaire. Dans les climats plus tempérés (Italie, Espagne) l'hibernation n'est que partielle (atténuée), en ce sens que les moustiques conservent la capacité de se déplacer et de piquer, même à l'extérieur, par les journées chaudes. Toutefois, les prises de sang sont beaucoup moins fréquentes comme le montrent, dans les captures, les proportions relatives de femelles gorgées.

A la fin de l'hiver et au premier printemps, d'après les constatations des auteurs, on observe une reprise soudaine de l'activité de ponte. Alors se manifestent les premières générations de l'année, qui se caractérisent par la réapparition des mâles et la possibilité de maturation des œufs à la suite d'un petit nombre de prises de sang ou même d'une seule. Cet état se poursuit pendant les générations d'été.

Ainsi, la cessation de l'activité ovarienne, malgré la persistance possible des prises de sang, reste le problème capital, au moins en apparence, à envisager dans le phénomène de

(1) SADI DE BUEN. *Bol. R. Soc. Esp. Hist. nat.*, 22, 1922, p. 284-294. Voir aussi le rapport sur la campagne prophylactique contre le paludisme dirigée par G. Pittaluga in : *Arch. Inst. Nac. de Hyg. de Alfonso XII*, n° 1, mars 1922.

l'hibernation de l'*A. maculipennis*. On sait, en effet, que chez les femelles non hivernantes le développement des œufs se montre en rapport intime avec la marche de la digestion du sang. Au fur et à mesure que la masse sanguine ingérée disparaît par digestion, les ovules s'accroissent et, le plus souvent, lorsque la digestion est achevée, les ovules sont parvenus à maturité. Il suffit d'une seule prise de sang dans les mois chauds pour permettre à une femelle de mener à bien sa ponte ; or la durée de la digestion en plein été ne dépasse guère quarante-huit heures. Chez les anophèles en hibernation, au contraire, il n'y a plus aucune concordance entre la digestion sanguine et la maturation ovulaire. Les prises de sang se succèdent sans amener la maturation. Pour quelle raison les femelles hibernantes quoique nourries de sang engraisent-elles sans mûrir leurs œufs ? L'auteur ne se prononce pas sur ce sujet.

Comme pour tous les auteurs qui nous ont précédé, le phénomène de l'hibernation, ainsi caractérisé par Sella, est avant tout placé sous la dépendance de l'abaissement de la température. Selon lui, l'activité réduite qui correspond à l'hibernation atténuée commence à se manifester au-dessous d'une certaine limite de température, mais toujours dans une ambiance tiède, d'habitation ou d'étable. La cessation totale de l'activité nécessite une deuxième limite inférieure de température. Ces degrés thermiques ne sont pas précisés ; cependant l'arrêt de l'activité génésique en octobre coïnciderait avec un abaissement marqué de la moyenne thermique qui passe, d'après les constatations mensuelles, pour Rome au voisinage de 15°. Toutefois, poursuivant avec beaucoup de soins l'analyse du phénomène de l'hibernation considéré comme en rapport avec l'abaissement de la température, l'auteur parvient à une constatation capitale, dont il n'a cependant point tiré le parti nécessaire pour une interprétation physiologique exacte et qui est la suivante : à l'époque où les anophèles hibernants reprennent brusquement leur activité de ponte (février-mars), la moyenne thermique mensuelle (pour Rome au voisinage de 10°) *n'est pas plus élevée* que pendant les mois d'arrêt ; elle est même inférieure.

De cette comparaison entre les conditions de la température

et les manifestations successives d'arrêt et de reprise de l'activité reproductrice chez les femelles hibernantes, Sella est amené à conclure que « l'*A. maculipennis* n'obéit pas seulement automatiquement à la température, mais à des phénomènes plus complexes ». Et il met en avant, comme il est de règle lorsqu'il s'agit d'interpréter l'inexplicable, l'atavisme, « un instinct qui prévoit les conditions futures et sauvegarde l'espèce ».

Les recherches particulières de Grassi aux environs de Rome l'amènent à conclure comme Sella que les femelles nées à la fin de l'automne ou aux premiers froids se nourrissent de sang et engraisent au lieu de mûrir leurs œufs. Les femelles grasses, les *vraies* hibernantes, ont le tube digestif vide de sang et ne piquent pas. Mais l'auteur n'a pu préciser si un seul repas de sang suffit à réaliser l'engraissement ou s'il en faut plusieurs. L'engraissement, sous le climat de Rome, ne serait pas général, mais *réduit à un nombre limité d'individus* qui doivent vivre dans une ambiance suffisamment fraîche pour que les œufs ne se développent pas. On pourrait avancer l'hypothèse, ajoute l'auteur, que l'engraissement reparait périodiquement dans le cycle annuel de l'espèce indépendamment de la température. Il a eu en effet « l'impression » que les anophèles engraisaient à l'automne, à *température moins froide qu'au printemps*, époque où, au lieu d'engraisser, ils mûrissent leurs œufs. Mais l'auteur ajoute que l'hibernation n'est pas nécessaire pour la conservation de l'espèce, car on trouve, en même temps que des individus gras, des individus avec des œufs en état de maturité ou en voie de développement.

Comme Sella, Grassi a donc été presque amené à noter une absence de relation entre l'hibernation des anophèles et la température. Mais il n'a point eu l'occasion d'approfondir la question; aussi le lien réel existant entre les différents phénomènes constatés n'a-t-il pu lui apparaître.

CARACTÈRE HÉRÉDITAIRE CYCLIQUE DE LA STÉRILITÉ HIVERNALE.

DÉMONSTRATION EXPÉRIMENTALE.

Dans une série de recherches, j'ai tout d'abord établi que les phénomènes de stérilité, caractérisant essentiellement selon nous les femelles appelées à l'hibernation, ne sont nullement

provoqués par le froid, ou l'abaissement même modéré de la moyenne thermique saisonnière; ils apparaissent d'emblée, avec la valeur d'une manifestation héréditaire, chez toutes les femelles d'une même génération tardive, quelle que soit la température.

EXPÉRIENCE. — J'ai recueilli au mois d'août les pontes de différentes femelles actives. Les larves issues de ces pontes ont été éduquées au laboratoire jusqu'à l'obtention des adultes.

Les femelles écloses vers le milieu de septembre, à une température moyenne supérieure à 15° (voisine de 20°), quoique nourries de sang, régulièrement, restent stériles. Placées à l'étuve à 25°, pendant quinze jours, le développement des œufs ne s'effectue pas davantage (V. plus loin).

Ces femelles nourries de sang deviennent grasses dès la fin d'octobre sans mûrir leurs œufs.

Antérieurement, des femelles écloses vers le 20 août et nourries de sang à trois ou cinq reprises différentes dans le courant de septembre n'ont pas développé leurs œufs (moyenne 18°).

Ainsi, l'arrêt de fonctionnement des glandes ovariennes se présente *d'emblée* chez ces femelles de générations d'arrière-saison, sans que l'abaissement de température, d'ailleurs insignifiant à l'époque de leur développement, puisse être mis en cause. Le séjour à la chaleur ne ramène pas la fécondité.

On observe d'ailleurs, par la capture directe, dans la nature, que quelques femelles à caractère d'hivernantes, stériles et grasses, commencent à apparaître à une époque très précoce, dès le plein été. Le 9 août, en Vendée, une femelle hivernante a été observée parmi un lot de femelles pour la plupart en activité de ponte. Plusieurs de ces femelles, quoique gorgées de sang, *n'ont pas pondu*. On voit donc que, dès cette époque, les particularités physiologiques propres aux femelles destinées à passer l'hiver commencent à se manifester; elles sont, par conséquent, sans aucun rapport avec un abaissement quelconque de la moyenne thermique. La stérilité des hivernantes est une *stérilité cyclique spécifique*, indépendante du froid, et survenant héréditairement chez les générations d'arrière-saison qui succèdent à un certain nombre de générations actives écloses au cours des mois chauds. Le phénomène se présente donc avec la valeur physiologique exacte des phénomènes d'asthénie cyclique définis chez les Muscides.

RAPPORTS ENTRE LA SURCHARGE MALPIGHIENNE, LA STÉRILITÉ
ET LE PLÉTHORISME.

Pour Grassi, le phénomène d'engraissement qui caractérise les vraies hivernantes ne serait pas général, mais limité aux individus placés dans des conditions de température assez basse pour prévenir le développement des œufs. Les observations de cet auteur, comme celles de Sella, de S. de Buen, font ressortir que le nombre des femelles grasses augmente progressivement à l'automne pour devenir surtout élevé au cours des mois de novembre et décembre. J'ai pu reconnaître expérimentalement que l'engraissement survient en effet d'une manière progressive au fur et à mesure des prises de sang. Mais c'est un phénomène constant et général chez les femelles des générations affectées d'asthénie cyclique hivernale, lorsqu'elles sont placées à une température douce, qui favorise les prises de sang (température supérieure à 10°). À l'éclosion, les femelles hivernantes n'ont point de réserves graisseuses. Lorsqu'elles sont maintenues à une moyenne de 18 à 20°, elles piquent et se gorgent de sang tous les trois jours environ; au bout d'un mois elles se montrent chargées de graisse.

Des femelles nouvellement écloses soumises à une alimentation sanguine régulière à partir du 10 octobre deviennent pléthoriques vers le 10 novembre. A ce moment l'abdomen apparaît volumineux, de couleur jaunâtre; il est distendu par les réserves adipeuses qui ont pris la place des ovules.

Ainsi, le pléthorisme des femelles hivernantes n'est pas primitif; comme l'a compris Grassi, il résulte de l'alimentation et se manifeste progressivement au cours de la saison. C'est bien ce que l'on constate effectivement dans la nature, ainsi que l'ont vu les auteurs précités. En Vendée, dès la fin de septembre on constate déjà d'assez nombreuses femelles hivernantes pléthoriques. Mais les mois de novembre et de décembre sont ceux pour lesquels ce caractère devient prédominant. Toutes les femelles des générations affectées d'asthénie cyclique s'engraissent si elles se nourrissent.

Si l'on étudie au point de vue anatomique les femelles hivernantes, en les comparant aux femelles des générations aptes à la ponte, on peut mettre en évidence une particularité.

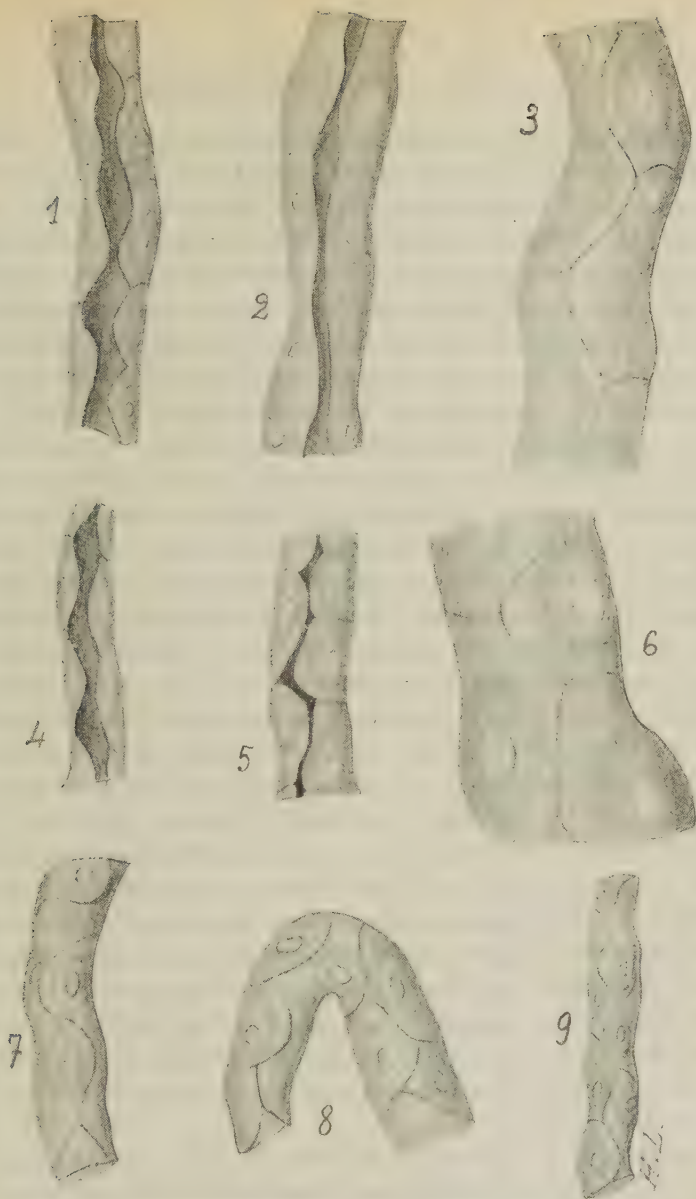


FIG. 2. — Aspect comparé des tubes de Malpighi, à l'état frais.

1-3, Larves d'*Anopheles maculipennis* : 1, normales provenant des grandes surfaces d'eau; 2, larve provenant d'un groupement naturel dense de petite collection d'eau; 3, tube fortement hypertrophié d'une larve asthénique, provenant des élevages en surface réduite.

4-6, Femelles adultes du même moustique : 4, normale non hivernante, 5, génération de fin d'été, début de pléthorisme; 6, hivernante pléthorique au commencement de l'hibernation.

7-9, Femelles adultes de *Culex* hivernantes : 7, femelle en cours d'hibernation à la température de la chambre; 8, femelle ayant subi pendant un mois l'action de la chaleur humide (30°); 9, femelle ayant subi un commencement d'épuration physiologique après un séjour d'un mois à la chaleur sèche (28°).

qui, d'après ce que nous avons vu dans la première partie de cette étude, renseigne immédiatement sur la nature et les causes de leur inertie sexuelle. Les femelles hivernantes sont toutes caractérisées par une hypertrophie marquée des organes malpighiens. Les tubes excréteurs sont volumineux, opaques; ils tranchent tout de suite par leur coloration blanche sur le reste des organes. Enfin, l'hypertrophie est d'autant plus marquée que le pléthorisme est plus accentué, ainsi qu'on peut le constater à l'examen des n^{os} 4-6 de la figure 2.

Chez les femelles en activité de ponte des générations d'été, les tubes de Malpighi sont transparents, grêles, à canal central bien marqué. Chez les formes hivernantes, au contraire, les éléments cellulaires de ces organes sont distendus par l'accumulation considérable des grains d'excrétion, de sorte que la lumière des tubes devient virtuelle. L'organe prend, en outre, une coloration laiteuse, son calibre peut dépasser de trois à quatre fois celui des tubes normaux. Si l'on se reporte à ce que nous avons décrit pour les larves frappées d'asthénie dans les groupements trop denses, on reconnaît immédiatement une identité dans les conditions physiologiques qui affectent ces larves et les femelles hivernantes. De même que les larves intoxiquées des surfaces surpeuplées, les femelles hivernantes sont des organismes en état de surcharge rénale. Mais l'intoxication ici est un phénomène normal, dépendant du cycle des générations de l'espèce. Nous retrouvons donc chez l'anophèle exactement les mêmes particularités physiologiques essentielles que nous avons signalées chez les Muscides hétérodynames : les générations tardives héritent des générations antérieures des tares d'intoxication liées à une imperfection essentielle de la fonction rénale.

Mais chez l'anophèle une différence d'ordre secondaire est à noter par rapport au cas des Muscides. L'état d'intoxication héréditaire, chez ce moustique, ne se traduit que chez la forme adulte. Ni les larves, ni les nymphes n'en paraissent affectées. De plus, l'asthénie spécifique n'est pas apparente chez les mâles; elle ne se manifeste que chez les femelles, et encore de façon particulièrement discrète puisqu'il faut pour la saisir surprendre le jeu de la physiologie interne. Les mâles des générations d'arrière-saison provenant de la ponte même qui donnera

les femelles hivernantes n'offrent rien de particulier. Ils se nourrissent et s'accouplent à la manière ordinaire. Leur vie est d'ailleurs brève; ils disparaissent au bout d'une quinzaine de jours et ne passent pas à la saison suivante.

Ainsi, ce sont les femelles seules qui supportent les charges de l'intoxication héréditaire, c'est-à-dire le contre-coup du labeur physiologique intensif des générations d'été. Ce patrimoine héréditaire d'intoxication aboutit chez les femelles des générations tardives à un état de surcharge excrétrice qui entraîne une modification inattendue mais capitale de la physiologie de l'insecte : l'arrêt de développement des œufs dans les ovaires. Nous montrerons plus loin que cette manifestation d'asthénie n'est pas le seul phénomène qui affecte ces femelles. Il s'y adjoint aussi une atténuation marquée dans les propriétés d'assimilation alimentaire, une diminution dans l'activité des oxydations digestives qui les conduit, mais assez lentement, au pléthorisme : les tissus du corps gras se chargent de graisse parce que les matériaux nutritifs puisés au cours des prises de sang successives ne sont pas utilisés par les ovules.

Les femelles hivernantes sont essentiellement pour nous des femelles affectées et de *stérilité cyclique liée à l'insuffisance rénale*. L'arrêt de développement des ovules imposé par les conditions de surcharge toxique de leur organisme nous apparaît comme un phénomène comparable, dans une certaine mesure, au blocage expérimental des œufs d'urodèles par leur propre milieu intérieur, tel que Weber (1) l'a réalisé récemment. Il faut y voir un nouvel exemple de ces arrêts de développement relevant d'influences toxiques internes sur lesquels j'ai insisté à différentes reprises dans mon étude sur le sommeil hivernal des Muscides.

RÉACTIVATION EXPÉRIMENTALE DES HIVERNANTES.

ACTION COMPARÉE DE LA CHALEUR SÈCHE ET DES CONDITIONS DIVERSES D'ATHERMOBIOSE.

La stérilité hivernale des femelles d'*A. maculipennis* cesse au printemps. D'après les observations précédemment citées des auteurs, en Italie et en Espagne, on commence à assister dès la

(1) *C. R. Soc. Biol.*, 87, n° 28, septembre 1922 et 29 octobre 1922.

fin de janvier à une reprise de la maturation des œufs. Toutefois, le phénomène ne devient guère régulier et actif qu'à partir de la seconde moitié de février, et en mars. L'hibernation est alors terminée et un nouveau cycle biologique peut reparaitre.

D'après ce que nous avons dit, et en comparant le cas des anophèles à celui des Muscides, il était logique d'assimiler la période d'arrêt hivernal des femelles d'anophèles à une phase d'épuration réactivante obligatoire, garantie par le refroidissement ou l'athermobiologie. Les expériences m'ont confirmé dans cette conception, montrant que si une basse température à vrai dire n'est pas strictement indispensable à la réactivation ovulaire, considérée en elle-même, le maintien des femelles à une température inférieure à la moyenne d'été est effectivement bien nécessaire pour une reprise normale de leur activité de ponte. La comparaison des influences exercées sur les femelles hibernantes par le froid ou la chaleur est intéressante à établir, telle qu'elle ressort des expériences ci-après.

I. ACTION DE LA CHALEUR CONTINUE. — Deux femelles nées en fin septembre ont été d'abord conservées à la température de la chambre jusqu'au 25 octobre. Elles se sont gorgées de sang les 10, 17, 20, 21, 25 octobre. A partir du 25, elles sont alors portées à l'étuve à 25-30° en air sec (1). La chaleur, loin d'activer les mouvements des deux insectes, paraît au contraire accroître leur torpeur; ils sont engourdis, peu agiles, et piquent moins fréquemment qu'à la température de la chambre. Ils ne se gorgent régulièrement tous les deux que le 9 et le 16 novembre, quoique tous les jours la possibilité de piquer leur ait été donnée. Un seul a tenté de piquer et s'est nourri partiellement aux dates du 30 octobre, du 2 et du 7 novembre. Tous les deux boivent par contre fréquemment.

Le 20 novembre, l'un des deux moustiques expulse une cinquantaine d'œufs mûrs; il meurt peu après, épuisé, incapable de se gorger à nouveau. A la dissection, le corps gras se montre complètement vide de réserves adipeuses.

La deuxième femelle, qui ne s'est gorgée que deux fois en un mois de séjour à la chaleur, présente vers le 22 novembre un état apparent de maturation ovulaire. Cette femelle ne cherche pas à se gorger de sang, mais se gorge d'eau fréquemment. Le 28 novembre elle pond environ 80 œufs mûrs, et se montre alors épuisée, incapable de piquer. Elle se gorge cependant de saccharose trois heures après la ponte, mais meurt bientôt après.

A l'autopsie, on constate, comme pour la précédente, l'épuisement complet des réserves du corps gras. Les tubes de Malpighi sont, en majeure partie, déchargés de leurs matériaux d'accumulation, l'hypertrophie n'est qu'à peine indiquée.

(1) Nous avons utilisé la chaleur sèche, parce qu'en chaleur humide les anophèles hivernants sont tués rapidement.

Cette expérience démontre tout d'abord que les femelles hivernantes placées à une température d'été continue parviennent à la longue, au bout d'un mois environ, à se réactiver. Si l'on étudie de plus près le phénomène, on s'aperçoit qu'il comporte deux phases principales. Tout d'abord, le premier effet de la chaleur sur ces femelles hibernantes est le contraire d'une réactivation. Les moustiques placés à l'étuve, au lieu de devenir plus actifs qu'à la température de la chambre, deviennent inertes et leur torpeur s'accroît, traduisant une augmentation de l'état d'intoxication. En même temps, leurs besoins de sang ne se manifestent plus régulièrement. Il ne s'agit pas là d'une diminution réelle de l'appétit puisque l'insecte cherche fréquemment à boire ou à ingérer des jus sucrés. Par comparaison avec le cas que nous étudierons plus loin du *Culex pipiens*, nous sommes porté à considérer cette suspension brusque de l'appétit de sang des anophèles chauffés comme la traduction d'un accroissement initial de l'état d'intoxication : la surcharge toxique augmentant au début sous l'action de la chaleur, l'insecte ne consomme plus de sang afin de diminuer sa production d'urates. Il réalise une sorte de carence en matières protéiques, parce que sa surcharge en azote est excessive.

Les principaux éléments nutritifs utilisés sont alors les réserves graisseuses. Celles-ci, en raison de la température élevée, sont consommées rapidement. A la faveur de ce régime, la production des urates étant diminuée, la désintoxication de l'organisme parvient à se réaliser avec ses conséquences réactivantes normales sur les ovaires. Mais, les réserves étant alors complètement consommées, l'insecte meurt rapidement à la suite du labeur physiologique de la ponte. Il ne peut satisfaire au fonctionnement normal de ses ressources ovariques.

Cette exception apparente à la règle que nous avons formulée de l'athermobiose réactivante pour les organismes affectés d'asthénie cyclique hivernale aboutit donc, en somme, à une confirmation complète de cette notion pour l'anophèle également, puisque les femelles réactivées par la chaleur sont affectées d'épuisement total. Les expériences ci-après, qui ont été réalisées en soumettant des femelles à des actions d'athermobiose plus ou moins sévères, démontrent effectivement que ces femelles ne peuvent se réactiver normalement que lors-

qu'elles sont placées à des conditions de température ou basses ou modérées. Dans ces conditions, la carence d'alimentation sanguine ne se produit pas, et les réserves graisseuses indispensables pour la maturation des ovules peuvent être accumulées au mieux de la physiologie de l'insecte.

II. ACTION D'UNE TEMPÉRATURE BASSE ($+9^{\circ}$). — Cette expérience réalise les conditions d'hibernation rigoureuse de Sella.

Des femelles hivernant depuis un mois à la température de la chambre ont été soumises, après avoir été gorgées de sang, le 24 octobre, à une moyenne thermique de $+9^{\circ}$. A cette température, les moustiques restent peu actifs et leurs besoins de sang sont à peu près nuls (voir ci-après). Elles n'ont piqué qu'une à deux fois au maximum en un mois.

Au bout d'un mois de séjour à basse température l'autopsie montre que les réserves graisseuses sont intactes. L'évolution des ovaires ne s'est pas produite; seule une réduction sensible de l'hypertrophie des tubes de Malpighi dénote que le travail physiologique de décharge s'est poursuivi malgré l'inertie de l'organisme.

Dans d'autres séries d'élevages, des femelles écloses le 13 septembre ont été placées à une moyenne un peu plus élevée, de 10 à 14° . Ces femelles n'ont jamais cherché à piquer. Elle ne se sont gorgées de sucre qu'une seule fois, en un mois.

III. ACTION D'UNE TEMPÉRATURE MODÉRÉE. — Des femelles provenant de l'expérience II ci-dessus, après un mois de séjour à basse température, sont placées à la température de la chambre (minimum $+9^{\circ}$, maximum $+25^{\circ}$, moyenne $14-17^{\circ}$) le 28 novembre. Ces conditions réalisent celles de l'hibernation atténuée de Sella. On note tout de suite une reprise marquée de l'activité : les prises de sang se multiplient, tous les deux ou trois jours. La maturation et la ponte surviennent à la fin de janvier et au début de février : ces femelles sont en avance d'un mois environ sur l'époque normale de ponte des hivernantes naturelles.

Les conditions d'athermobiose atténuée, à la température de la chambre, paraissent donc les plus aptes à réactiver les femelles en hibernation. On note une grosse différence, dans l'avidité à la piqure, entre les femelles placées à température basse où elles sont presque inertes, celles placées à l'étuve à 25° , qui refusent le sang, et les hivernantes placées à température moyenne qui prennent le sang tous les deux ou trois jours.

La comparaison des prises de sang pour une même femelle

placée successivement à basse et à moyenne température est particulièrement instructive :

Femelle n° 2. — Cette femelle, pendant le séjour d'un mois à basse température (moyenne $+9^{\circ}$), ne s'est gorgée de sang *qu'une fois*, le 8 novembre.

Remise à la température de la chambre le 28 novembre, les dates de ses repas de sang successifs complets sont les suivants :

29 novembre, 11, 14, 16, 20, 23, 30 décembre, 2, 3, 8, 11, 15, 19, 22, 24, 26, 29, 30, 31 janvier. Ponte le 3 février.

Ainsi, à la température de l'hibernation rigoureuse à $+9^{\circ}$, cette femelle ne s'est gorgée de sang *qu'une seule fois*, en trente-cinq jours, tandis qu'à la moyenne de $+14-17^{\circ}$, en une période de temps double, elle s'est gorgée de sang dix-neuf fois.

La réactivation, après un séjour à basse température, ne se manifeste qu'après un délai d'environ une semaine. Ce n'est ici qu'à partir du 11 décembre, après un délai de douze jours, que le moustique remis à température de la chambre a repris une avidité de sang marquée. Dans une autre expérience j'ai noté de cinq à sept jours.

A basse température, la consommation des réserves est donc sensiblement nulle. Les moustiques n'ont pour ainsi dire point à faire appel au sang pour s'entretenir pendant leur période d'épuration hivernale. Ils boivent seulement fréquemment, s'ils sont placés dans un milieu sec. Cette température permet une reprise de l'activité biologique ultérieure, en favorisant l'épuration sécrétrice, mais elle ne peut faire sentir ses effets que tardivement.

Au contraire, à une température encore relativement basse mais plus rapprochée de la moyenne normale d'activité en été, la consommation des réserves s'accroît de telle sorte qu'elle nécessite une réparation constante par les prises de sang. Cette consommation apparaît beaucoup plus marquée après un séjour préalable à température basse qui réactive l'organisme.

D'un autre côté, si l'on compare l'activité métabolique des femelles telle qu'elle est manifestée par la fréquence des prises de sang, à la moyenne de $14-17^{\circ}$ et à celle de $25-30^{\circ}$ (voir plus haut), on voit que cette moyenne de $14-17^{\circ}$, qui correspond à celle des pièces légèrement chauffées ou des étables, représente celle pour laquelle l'épuration réactivante peut le mieux se produire sans compromettre la vie du moustique.

A cette température modérée, les fonctions diverses s'équilibrent mieux qu'à une température plus basse où la vie est trop ralentie, ainsi qu'à température plus élevée où la nutrition se fait mal. Ce sont donc les conditions de l'hibernation à température douce dans les pièces tièdes ou les étables qui semblent le mieux convenir aux femelles appelées à la réactivation. Le séjour d'hiver à cette température, qui est inférieure à la moyenne d'activité normale pour les générations des mois chauds (20-25°), correspond bien à la période d'athermobiose réactivante que nous avons définie pour les organismes affectés d'asthénie rythmique ou cyclique d'hibernation.

MODIFICATIONS HIVERNALES DES CONDITIONS PHYSIOLOGIQUES DE NUTRITION. NÉCESSITÉ DES RÉSERVES GRAISSEUSES POUR LA MATURATION DES ŒUFS.

L'épuration physiologique qui s'accomplit au cours de cette période d'athermobiose, et dont le résultat n'est autre que la reprise de l'activité des ovaires, est manifestée par la réduction de l'hypertrophie des tubes de Malpighi chez les femelles revenues à la fécondité. Toutefois, ces organes restent encore nettement plus volumineux au moment de la reprise de la ponte que chez les femelles actives d'été. Il est probable que le retour définitif à la normale accompagnant la disparition complète du pléthorisme se manifeste lorsque les femelles ont pu élaborer un certain nombre de pontes. Il faut remarquer en effet que, lorsque les ovaires reprennent leur fonctionnement normal chez les femelles hivernantes réactivées, ils empruntent les matériaux qui leur sont nécessaires, non pas directement au sang fraîchement absorbé, mais bien aux réserves du corps adipeux.

Grassi tend à considérer la disparition de la graisse comme indépendante de la maturation des œufs et précédant la reprise de la fécondité. Mes recherches m'amènent plutôt à considérer les deux phénomènes comme intimement associés. On peut assister, en examinant par transparence l'abdomen des femelles, au déplacement de la graisse, manifesté par des changements dans l'opacité des différentes parties de l'abdomen, lorsque les

œufs s'accroissent. J'ai constaté d'autre part que les femelles hivernantes peuvent mûrir leurs œufs et pondre, lorsqu'elles sont chargées de graisse, sans que la masse sanguine contenue dans leur estomac soit digérée. Ce phénomène ne s'observe jamais, comme on sait, chez les femelles actives d'été qui n'ont point de réserves graisseuses, et qui mûrissent leurs œufs aux dépens exclusifs du sang ingéré. La graisse ne disparaît chez les femelles pléthoriques d'hiver abondamment nourries qu'avec le développement des œufs, et non point en une seule fois mais au cours de pontes successives.

Les particularités physiologiques spéciales des femelles hivernantes, dépendant de leur état d'intoxication ou d'asthénie spécifique, se ramèneraient donc avant tout peut-être à des modifications dans le chimisme alimentaire rendant nécessaire, avant l'assimilation par les ovules, l'intervention préalable du tissu adipeux dans l'élaboration des produits absorbés. Le pléthorisme, qui est la conséquence à la fois du ralentissement métabolique général et de l'inertie des glandes ovariennes, est appelé à disparaître au fur et à mesure que se multiplient les pontes, les œufs se chargeant alors des réserves précédemment immobilisées dans le corps gras. Ces réserves sont suffisantes pour assurer plusieurs pontes; aussi, en raison même de leur état pléthorique, les femelles réactivées peuvent-elles, sans prises de sang répétées, multiplier rapidement leurs œufs, ce qui leur permet, dès le début du printemps, de compenser par une fécondité intense les pertes subies par la population anophélienne au cours de la longue durée de l'hibernation. Tous les auteurs ont en effet noté une diminution considérable du nombre des moustiques au cours de l'hiver.

Chez les femelles réactivées, la physiologie normale de la nutrition reste, comme nous venons de le dire, suffisamment modifiée pour que la maturation des ovules ne soit pas encore en rapport direct et absolu avec la digestion du sang. Il est vraisemblable que les premières générations actives qui procèdent des hivernantes ne sont pas non plus, au début du moins, rappelées à l'équilibre normal de nutrition qui caractérise les générations de plein été. Sella note, en effet, qu'au début du printemps la plupart des femelles ne mûrissent pas leurs œufs

avec un unique repas de sang. Il leur faut plusieurs prises de sang pour être aptes à la ponte, ce qui indique que le chimisme alimentaire n'est pas encore rétabli dans les conditions les plus parfaites. Ce même phénomène réapparaît d'ailleurs à la fin de l'été, chez les femelles qui ne sont point encore des femelles hivernantes, mais qui précèdent les hivernantes. Il nous semble qu'il faut voir dans ce dernier cas les effets d'une asthénie commençante, imputable non pas à l'abaissement de la température, mais bien à un début d'intoxication spécifique, qui ne fera que s'affirmer d'une façon complète chez les générations hivernantes.

Ainsi, les femelles hivernantes d'anophèles sont bien pour nous des femelles frappées d'asthénie physiologique et de surcharge excrétrice, héritage des générations passées. L'asthénie se manifeste à la fois par l'arrêt de développement des ovules et par des modifications dans la nutrition générale qui réalisent l'engraissement progressif et le pléthorisme.

Il est remarquable que, dans les conditions de l'hibernation à température modérée, les femelles hivernantes manifestent, malgré le ralentissement de leur activité biologique, des besoins de sang continus, qui ne sont pas en rapport avec les nécessités immédiates de la maturation des œufs. Nous verrons qu'il n'en est pas ainsi chez les femelles hivernantes de *Culex*.

Il y a lieu de penser, et ceci confirme encore ce que nous disions au sujet des modifications de la nutrition générale, que les femelles d'anophèles hivernantes, en raison même de leur état de métabolisme ralenti, ne digèrent et n'assimilent que d'une façon très imparfaite le sang qu'elles ingèrent. Elles doivent en ingérer une quantité considérable pour satisfaire à leurs besoins de nutrition courante. Aussi ne deviennent-elles que lentement pléthoriques.

D'autre part cette diminution dans leurs facultés d'assimilation rend nécessaire l'accumulation d'une réserve importante, seule utilisable pour la maturation des œufs, puisque c'est le corps gras et non plus le tube digestif qui élabore les substances nécessaires à l'accroissement des ovules; au chimisme intestinal est substitué, chez les femelles en asthé-

nobiose hivernale, le chimisme du tissu adipeux dans la série de phénomènes d'ordre nutritif qui président au fonctionnement des gonades.

L'étude de la femelle précitée (Femelle n° 2 ci-dessus) nous a manifesté ce fait avec évidence. Cette femelle, au cours de ses repas de sang successifs, a commencé à devenir franchement pléthorique vers le milieu de janvier. L'abdomen étant distendu par le développement du corps gras, les prises de sang ont été faibles les 22, 24, 26 janvier. A cette date, on commence à entrevoir par transparence la maturation des œufs sur les côtés de l'abdomen; à la face ventrale, par contre, la couche graisseuse s'éclaircit. La première ponte a été effectuée le 3 février, la femelle ayant encore son tube digestif rempli de sang, non digéré depuis le 31 janvier.

Elle demeure en cet état, le tube digestif chargé de sang, sans plus faire de repas de sang, tandis qu'une nouvelle ponte se prépare.

A la mort, le 14 février, le tube digestif est encore rempli de sang non digéré, tandis que des œufs mûrs et d'autres en voie de développement remplissent les ovaires. C'est donc au tissu adipeux chargé de réserves qu'ont été empruntées les ressources propres à la maturation des œufs, et non pas au sang contenu dans le tube digestif. Les conditions physiologiques de nutrition qui président aux manifestations, d'abord suspendues, de la vie génitale sont donc tout à fait comparables, chez les femelles hivernantes, à celles qui président aux manifestations de l'embryogénèse imaginaire chez la larve mûre et la nymphe des insectes métaboles, lors de la métamorphose. Ici encore, c'est le corps gras qui suffit aux besoins du nouvel organisme somatique pendant toute sa période d'organisation.

Ainsi, les conditions physiologiques de femelles d'anophèles en hibernation doivent nous apparaître comme différant essentiellement de celles des anophèles des générations d'été, par l'impuissance où se trouvent les éléments ovulaires d'utiliser normalement et d'une façon directe les ressources alimentaires provenant des prises de sang. Les matériaux alimentaires ne sont utilisables pour la ponte que d'une manière indirecte, après avoir été élaborés dans le corps gras.

ASTHÉNIE ET LONGÉVITÉ. NOMBRE DE GÉNÉRATIONS ANNUELLES
CHEZ L'*A. maculipennis*.

Les conditions de ralentissement métabolique auxquelles sont astreintes les femelles hivernantes, affectées d'asthénobiose cyclique, se manifestent encore par l'accroissement de la longévité. Même placées à une température d'activité, ces femelles, dont la vie génitale est suspendue pour des raisons physiologiques profondes, ne sont pas astreintes à un travail intensif de nutrition et d'assimilation. Les conditions mêmes qui déterminent leur ralentissement physiologique leur assurent, par suite, une longévité plus grande que celle des femelles activées d'été. Aussi voit-on ces hivernantes supporter aisément la longueur de l'hiver et déposer leur ponte après cinq à six mois d'existence.

Pour les générations actives d'été, au contraire, il ne semble pas que la durée de la vie des femelles, lorsqu'elles sont astreintes à la ponte, dépasse deux à trois mois.

Le nombre des générations annuelles de l'*A. maculipennis* n'est pas connu avec précision. On peut l'estimer, d'après les chiffres donnés par les auteurs et notamment par Sella, à trois environ. La première génération active apparaît en Italie au début d'avril, la seconde en juin-juillet, ce dernier mois correspondant au commencement du plein épanouissement de la faune anophélienne.

Or, nous avons vu que les femelles pondant au commencement d'août donnent déjà naissance à la génération des hivernantes. Il ne semble donc pas que le cycle total des mois chauds comporte plus de deux générations actives d'une durée de deux mois chacune, les femelles de chacune de ces générations pouvant effectuer, il est vrai, des pontes multiples. Le cycle annuel de l'espèce est fermé par la génération des hivernantes, qui héritent, comme nous l'avons dit, des tares de fatigue accumulées par les générations actives.

Ces femelles hivernantes, auxquelles est ainsi dévolu le soin de perpétuer l'espèce d'une année à l'autre, méritent véritablement le qualificatif de *fondatrices*. Ce sont elles qui, à la suite d'un long travail d'épuration physiologique, garantissent

aux générations des temps chauds une activité de vie et de reproduction qui s'accorde avec les conditions accélérantes d'une température élevée. Les femelles asthéniques, dont l'apparition se trouve réglée vers la fin des mois chauds en raison du cycle normal des générations, supporteraient mal une moyenne thermique d'été : heureusement pour l'espèce, l'hiver est là pour permettre la cure excrétrice indispensable qui doit conditionner la reprise de leur vitalité en assurant du même coup celle des générations prochaines. Nous retrouvons donc chez l'*Anophèle* les mêmes lois générales qui régissent le cycle biologique des insectes hétérodynames, c'est-à-dire de ceux dont les générations successives n'ont pas toutes une égale activité évolutive : pucerons, Cynipides, Muscides, etc. Ce n'est pas ici le lieu d'insister sur cette question, d'un grand intérêt biologique général. Je me bornerai pour plus ample informé à renvoyer au mémoire précédemment signalé sur les Muscides où ce sujet a été déjà exposé.

III. — SURCHARGE RÉNALE ET HIBERNATION CHEZ LE *CULEX* *PIPIENS*

Les phénomènes étudiés chez l'*Anopheles maculipennis* se retrouvent, avec quelques variantes de second ordre, chez le *Culex pipiens*. On sait, d'après les observations déjà anciennes des auteurs, en particulier celles de Eysell (1909), que ce *Culex*, de même qu'un autre Culicide fréquent dans nos régions, *Theobaldia annulata*, passe l'hiver sous la forme adulte. Ce sont les femelles fécondées qui, comme celles de l'*A. maculipennis*, propagent l'espèce d'une année à l'autre. Je me suis proposé d'étudier les manifestations physiologiques d'hiver de ces femelles, comparativement à celles des anophèles.

CARACTÈRES PHYSIOLOGIQUES DE L'HIBERNATION CHEZ LE *CULEX*.

Les femelles hivernantes de *Culex* présentent, comme celles de l'*A. maculipennis*, des ovaires rudimentaires et un développement extrême des réserves graisseuses. Elles hivernent donc en état pléthorique.

En examinant ces femelles j'ai pu reconnaître, d'après l'état d'hypertrophie marquée des tubes de Malpighi, que les mêmes conditions physiologiques déjà signalées pour l'anophèle prévalent ici en toute certitude. Ces organes sont volumineux, en entier de coloration blanche, laiteuse, opaque en raison de l'accumulation des produits d'excrétion au sein des cellules de l'épithélium et de l'accroissement exagéré de ces éléments rendant virtuelle la lumière centrale du tube. Ce fait seul démontre que l'état de surcharge rénale préside encore ici aux manifestations hivernales. On doit donc s'attendre à trouver ces manifestations calquées sur celles de l'anophèle.

Pourtant les femelles hivernantes de *Culex* présentent, par rapport aux femelles d'anophèle, une différence physiologique digne d'être notée et dont nous discuterons plus loin la valeur et la signification biologique exacte : tandis que les hivernantes d'*A. maculipennis* à la température de la chambre, comme on l'a vu plus haut, ont des besoins de sang fréquents, celles de *Culex* ne cherchent jamais à piquer. D'où provient dès lors l'abondante charge graisseuse qui remplit leur tissu adipeux et leur permet de passer l'hiver?

ORIGINE DES RÉSERVES ADIPEUSES D'HIVER. ABSENCE D'ALIMENTATION SANGUINE CHEZ LES *CULEX* HIVERNANTS.

Dans son beau travail sur les Culicides du Danemark (1), C. Wesenberg-Lund a discuté cette question. L'auteur danois a parfaitement remarqué que la graisse apparaît à l'automne, dès la fin de septembre, chez les femelles de *Culex pipiens*, alors que leur tube digestif est complètement vide de sang. Pendant tout l'hiver, constate l'auteur, elles demeurent ainsi, avec un tissu adipeux exagérément développé, remplissant la majeure partie de la cavité abdominale, tandis que le tube digestif est réduit à un tractus étroit, difficile même à percevoir sur les coupes. L'origine de cette réserve graisseuse ne lui paraît pas provenir du sang ingéré par les femelles avant l'hiver, parce qu'il n'a jamais pu constater la présence de sang, ni dans

(1) *Mém. Acad. R. Sciences et Lettres de Danemark. Section des Sciences*, 8^e sec., 7, n^o 1, 1920-21.

l'estomac des hivernantes parvenues à leurs places d'hibernation, ni dans celui des femelles capturées en septembre avant d'avoir pris leurs quartiers d'hiver. Aussi Wesenberg-Lund émet-il l'opinion que la graisse des hivernantes dérive des réserves accumulées au cours de la vie larvaire, sans dissimuler d'ailleurs que le sujet justifie des recherches physiologiques nouvelles.

J'ai repris la question en partant de pontes d'individus d'arrière-saison, effectuées à la fin d'août. Les larves provenant de ces pontes, éduquées au laboratoire, ont donné à la fin de septembre des moustiques adultes, parmi lesquels un certain nombre de femelles qui toutes ont présenté les caractères physiologiques des hivernantes, ainsi que l'a démontré la suite des observations.

J'ai tout d'abord constaté que la charge graisseuse du tissu adipeux des hivernantes *ne dérive pas des réserves* accumulées pendant la vie larvaire. A l'éclosion, ces femelles ne sont pas davantage chargées de graisse que les femelles du plein été. Elles meurent très rapidement, au bout de quarante-huit heures en moyenne, lorsqu'elles sont conservées à la température de la chambre (15-18°) sans être alimentées, même en ayant de l'eau à leur disposition.

Pour subsister, ces femelles hivernantes doivent être alimentées de *jus sucrés*. Elles refusent le sang, ou les liquides riches en protéines (lait concentré). Pendant les premiers jours de leur stase hivernale elles se gorgent abondamment de sucre. Au bout d'une quinzaine de jours *elles se montrent chargées de graisse* et dans la suite ne paraissent plus prendre d'autre aliment à l'extérieur que de l'eau.

Ainsi la graisse provient exclusivement des aliments sucrés ingérés, saccharose dans mes expériences. Fait très remarquable, à aucun moment les femelles appelées à hiverner ne consomment de sang : *elles ne cherchent jamais à piquer*, contrairement aux femelles d'*A. maculipennis*, quelle que soit la température où elles sont placées. En dehors de cette particularité, elles présentent encore, par rapport à celles-ci, une différence physiologique importante. Tandis que les femelles d'*A. maculipennis*, quoique nourries fréquemment de sang, n'engraissent que d'une façon lente et progressive, les femelles de

C. pipiens se chargent rapidement de graisse et passent tout de suite à l'état pléthorique après quelques repas sucrés.

On peut penser que ces différences tiennent chez *C. pipiens* à un état de surcharge excrétrice et d'intoxication spécifique plus accentué encore que chez *A. maculipennis*, puisqu'il amène l'insecte à refuser toute ingestion de matières albuminoïdes et n'autorise la consommation des sucres que d'une manière très lente et imparfaite, la majeure partie du sucre absorbé étant immobilisée sous forme de réserves dans le corps gras. C'est ce que confirment d'ailleurs les expériences ci-après qui manifestent nettement la carence rigoureuse d'alimentation sanguine à laquelle s'astreignent spontanément les femelles asthéniques hivernantes.

RÉACTION DES HIVERNANTS AUX FACTEURS THERMIQUES. STÉRILITÉ CYCLIQUE INDÉPENDANTE DU FROID.

Les expériences énumérées ci-après montrent que les femelles de *Culex* asthéniques hivernantes réagissent comme les femelles d'anophèles de même condition physiologique aux différents facteurs thermiques. La chaleur sèche accélère la réactivation, mais en épuisant rapidement les moustiques; la chaleur humide entrave la réactivation. Ce sont encore les conditions ménagées d'athermobiose qui paraissent le mieux convenir à la reprise normale de l'activité biologique.

EXPÉRIENCE I. *Action de la chaleur humide.* — Des femelles de *pipiens* hivernantes sont placées le 25 novembre à l'étuve à 30°, en milieu humide saturé. Elles deviennent rapidement inertes, engourdies, et finissent par mourir en asthénie progressive, au bout d'environ un mois sans avoir repris leur activité. A l'autopsie, on constate que les tubes de Malpighi sont très fortement surchargés et hypertrophiés (V. fig. 2, n° 8), les ovules sont restés rudimentaires; la charge en réserves du corps gras subsiste entière.

EXPÉRIENCE II. *Action de la chaleur sèche.* — Des femelles placées en air chaud, à sec (25-28°), restent actives et vigoureuses, ne se nourrissent pas, mais boivent fréquemment; elles meurent à peu près dans le même temps que les précédentes, sans avoir jamais cherché à se gorger de sang. A l'autopsie, on constate un début de réactivation, manifesté par une diminution marquée dans l'état hypertrophique des tubes de Malpighi (V. fig. 2, n° 9) et un accroissement des ovules. Mais les réserves du corps gras sont presque entièrement consommées, et les moustiques meurent d'épuisement sans avoir montré de tendance à la piqure

EXPÉRIENCE III. *Action d'une température modérée* (athermobiose réduite). — Des femelles hivernantes conservées à la température du laboratoire (14-17°) depuis le courant d'octobre et tuées dans le même temps que les précédentes montrent un tissu adipeux surchargé de réserves adipeuses. L'état des tubes de Malpighi et celui des ovaires est intermédiaire à celui des femelles des deux expériences précédentes. La réactivation des glandes ovariennes n'a pas encore commencé à se produire, mais la réduction de calibre des tubes malpighiens dénote un état d'épuration physiologique commençante.

Ces expériences montrent que comme les femelles asthéniques d'anophèles, les femelles de *Culex* hivernent affectées de surcharge excrétrice de stérilité cyclique, indépendante, dans son déterminisme immédiat, de l'abaissement de température hivernale.

CARENCE D'AZOTE DANS LA CURE HIVERNALE.

Chez les femelles hivernantes de *Culex*, l'action de la chaleur humide a pour effet d'entraver complètement le mécanisme épurateur réactivant : l'activité physiologique de décharge rénale est suspendue et l'insecte meurt d'asthénie progressive liée à l'insuffisance de non-excrétion normale. On constate au mieux ce résultat inattendu que, chez les femelles en état de torpeur hivernale, la *chaleur humide accroit la torpeur* au lieu de la faire disparaître.

Les femelles placées à la chaleur sèche, au contraire, tendent comme celles de l'anophèle à se réactiver; mais ce résultat n'est obtenu qu'au prix d'une consommation exagérée des réserves, entraînant la mort précoce avant que la réactivation effective des glandes ovariennes ait pu se manifester. Il est curieux de constater que ces femelles, malgré leur état complet d'inanition, ne recherchent cependant jamais le sang. Tout se passe comme si la réactivation physiologique ne pouvait être obtenue, chez les femelles hivernantes de *Culex*, *qu'en l'absence de tout aliment susceptible d'accroître la production des urates*. L'organisme, déjà en surcharge d'azote, repousse donc absolument toute nourriture riche en azote, pendant toute sa période d'épuration physiologique hivernale. L'état d'intoxication par les excréta urinaires détermine une répulsion complète, et vraiment inattendue de la part d'un moustique femelle, pour

l'alimentation sanguine, source première de son intoxication

Ainsi se complètent et se confirment les notions que nous avons acquises sur les véritables raisons physiologiques de l'hibernation obligatoire des moustiques. Plus profondément atteintes que les femelles d'*A. maculipennis* par la crise d'intoxication cyclique qui détermine l'arrêt de l'activité hivernale, les femelles de *Culex pipiens* sont astreintes au cours de l'hiver, au moins pendant toute leur période d'épuration réactivante, à une carence rigoureuse d'azote. La « cure excrétrice » des femelles hivernantes s'accompagne, pour cette espèce, d'une cure végétarienne favorisant au mieux les effets de décharge en urates, qui s'accomplissent dans l'organisme maintenu à l'état ralenti par les conditions d'athermobiose hivernale. Ces conditions, pour le *Culex pipiens* comme pour l'*A. maculipennis*, paraissent trouver leur optimum dans les températures modérées des caves ou des pièces faiblement chauffées, dont la moyenne est supérieure à 10°, mais inférieure à 20°. A cette température, en effet, l'activité physiologique des femelles est encore suffisante pour leur permettre de constituer les réserves adipeuses, indispensables en raison de la longue durée des phénomènes d'épuration physiologique, qui sont la condition même de l'hibernation.

IV. — LES PHÉNOMÈNES D'ASTHÉNIE CYCLIQUE CHEZ LES CULICIDES HIVERNANT A L'ÉTAT DE LARVES OU D'ŒUFS

Le rôle joué par les phénomènes d'intoxication excrétrice spontanée, dans l'hibernation des espèces culicidiennes passant l'hiver à l'état de larves ou sous la forme d'œufs, n'a pas encore fait l'objet d'expériences précises. Nous ne pouvons qu'indiquer ici les raisons pour lesquelles nous sommes amené à envisager ces phénomènes comme rattachés aux précédents par une origine ou des raisons physiologiques identiques. Nous y voyons surtout pour l'avenir un programme intéressant de recherches.

Les auteurs qui ont étudié l'hibernation de l'*Anopheles bifurcatus*, Grassi, Nuttall et Shipley, Galli-Valerio, Eckstein, Sella, Wesenberg-Lund, pour ne rappeler que les principaux,

s'accordent à reconnaître que cette espèce hiberne à l'état de larves, qui demeurent à peu près inertes dans les eaux froides, respirant très peu en surface et demeurant souvent un temps fort long immergées en profondeur. Ainsi, Sella a observé, au cours d'une journée chaude d'hiver, des larves immergées pendant plus d'une heure. Ces larves d'hiver passent sept à huit mois de l'année en vie ralentie, tandis que les larves de deuxième génération du cycle annuel, ou larves d'été, évoluent en quelques semaines.

Est-ce bien la température basse de la saison qui, à elle seule, ralentit l'évolution? Nous pensons que non, car dès le mois de septembre les larves de *bifurcatus* appelées à hiverner se rencontrent dans les eaux, à une température qui permettrait certainement l'évolution des larves de la génération d'été puisque celle-ci se produit dès le début d'avril. Il est vraisemblable que ce ralentissement hivernal de l'évolution est spécifique et obligatoire pour les larves écloses à la fin de l'automne, lié à pour des raisons d'intoxication ou d'asthénie cyclique. C'est toute la croissance de la larve, d'ailleurs, qui est ralentie, puisque l'on rencontre en plein hiver des larves de petite taille; l'arrêt hivernal ne porte pas uniquement sur les larves prêtes à la nymphose, quoique celles-ci prédominent.

On peut penser que c'est au cours de cette période d'athermobiose larvaire que se réalise l'épuration réactivante, dispensant alors les adultes de l'hibernation et permettant à la génération qui en procède une évolution rapide.

L'hibernation sous la forme larvaire ne serait cependant pas la seule forme de l'asthénie cyclique chez l'*A. bifurcatus*, si l'on se réfère aux observations de Grassi (1921). L'auteur signale que cet anophèle peut hiverner aussi à l'état adulte, en présentant des phénomènes d'engraissement comparables à ceux de l'*A. maculipennis*. Il est possible que l'hibernation des adultes ne soit point ici un processus obligatoire, mais survienne complémentirement, lorsque les larves de la génération tardive évoluent assez rapidement pour échapper aux influences d'athermobiose. Ce fait peut se produire si le degré d'asthénie qui affecte normalement ces larves est moins accentué qu'à l'ordinaire. Il est de même à supposer qu'inversement, dans certains cas, chez l'*A. maculipennis*, les larves de la génération hivernante peuvent

présenter elles-mêmes une diminution d'activité assez accusée pour ralentir leur développement de telle sorte que ces larves hivernent sans se transformer. Sans aucun doute, en effet, les larves des générations appelées à passer l'hiver de *maculipennis* ont un développement moins rapide que les larves d'été. Tandis que ces dernières, éduquées au laboratoire, évoluent en trois semaines environ, j'ai noté que les larves provenant des pontes du mois d'août ne se nymphosent pas avant quatre ou cinq semaines, les conditions de température et d'alimentation étant sensiblement les mêmes.

L'*Anopheles plumbeus* (*nigripes*) présente, à l'arrière-saison, des phénomènes de ralentissement métabolique larvaire très comparables à ceux de l'*A. bifurcatus* et qui semblent également indépendants en partie du refroidissement de la température. E. Seguy (1) signale que les larves de cette espèce, provenant des œufs pondus en septembre, se développent avec une lenteur extrême, la première mue n'apparaissant souvent qu'au bout de plusieurs mois. « Pendant l'hibernation, écrit l'auteur, les changements de température ne semblent pas avoir d'autres influences sur elles qu'un ralentissement plus accentué dans l'évolution. » Au contraire, les générations actives d'été évoluent en dix à quinze jours de l'œuf à l'adulte.

Ces observations permettent nettement de conclure à un phénomène de diapause, ou d'arrêt spontané de l'activité métabolique, du même ordre que ceux que nous étudions ici. D'après des renseignements oraux qu'a bien voulu me fournir M. Seguy, nombre d'espèces culicidiennes se comporteraient en hiver comme l'*A. plumbeus*, en particulier les espèces suivantes : *Mochlonyx velutinus*, *Corethra plumicornis*, les *Aedes* : *geniculatus*, *communis*, *detritus*, *punctatus*; *Theobaldia fumipennis*, *Culex hortensis*, *Orthopodomyia pulchripalpis*, etc.

Les espèces culicidiennes passant l'hiver à l'état d'œuf appartiennent à la tribu des Aédines. Les belles recherches de Howard, Dyar et Knab aux États-Unis, celles de Eckstein et Bresslau en Alsace ont fait connaître la curieuse particularité biologique qu'offrent la plupart des Aédines de déposer des œufs isolés sur le sol exondé, où ils attendent des conditions

(1) C. R. Cong. Soc. sav., 1921, p. 115.

favorables d'humidité pour se développer. Certaines espèces ne paraissent avoir qu'une seule génération annuelle; d'autres plusieurs. Mais, très souvent, les œufs déposés sur le sol à la fin de l'été et en automne passent l'hiver à sec, pour ne se développer qu'au printemps. Dans la coque de l'œuf, la jeune larve prête à éclore demeure en état d'inertie obligée, jusqu'à ce que les circonstances, saisonnières ou autres, aient permis à l'œuf d'être atteint par l'eau. L'éclosion est alors immédiate et le développement larvaire s'effectue rapidement.

La période de repos et d'attente, souvent très longue, ainsi imposée à la jeune larve dans la coque de l'œuf, à sec, nous apparaît comme réalisant au mieux les conditions favorables à l'épuration physiologique et à la réactivation de ces espèces. Bien que pour certaines d'entre elles, la conservation de l'espèce d'une année à l'autre puisse se produire également par l'hibernation des adultes, il nous semble bien que les actions d'anhydrobiose ou d'athermobiose s'exerçant sur les embryons ou les jeunes larves dans l'œuf représentent des phénomènes physiologiquement indispensables au maintien de l'activité du cycle. L'anhydrobiose, intervenant seule pour les espèces ne subissant pas le froid de l'hiver (*Stegomyia fasciata*), ou les générations d'été des formes à plusieurs générations des régions froides (*A. vexans*), l'anhydrobiose associée à l'athermobiose pour les générations hivernantes, combinant leurs effets sur l'embryon ou la larve dans la coque de l'œuf, nous apparaissent comme les facteurs obligatoires de réactivation des Aédines, agissant de manière à favoriser l'épuration physiologique de ces espèces, comme je l'ai indiqué dans mes recherches sur les Muscides.

Dans quelle mesure ces phénomènes doivent-ils être interprétés comme effectivement indispensables au cycle des Aédines, c'est ce que les recherches ultérieures auront à mettre en évidence.

V. — LES RAISONS BIOLOGIQUES DE L'INTOXICATION CYCLIQUE CHEZ LES CULICIDES

Les phénomènes d'asthénobiose hivernale liés à la surcharge rénale, tels que nous venons de les définir chez les Culicides, diffèrent des phénomènes analogues dérivés de l'encombrement larvaire que nous avons examinés au début de cette étude, par

leur caractère obligatoire *cyclique*. C'est-à-dire qu'ils se manifestent avec une périodicité constante dans le cycle annuel des générations, ou, pour les espèces à une seule génération, dans le cycle individuel. Pour les espèces polyvoltines (à plusieurs générations), nous voyons (*Anopheles maculipennis*, *A. bifurcatus*, etc., *Culex pipiens*) la génération ralentie apparaître brusquement, comme suite à une ou plusieurs générations actives, héritant plus ou moins directement des tares d'épuisement ou de fatigue accumulées par celles-ci.

Pour les espèces univoltines (à une seule génération, comme certains *Aedes*), c'est à ses œufs directement que le moustique femelle lègue son propre actif d'intoxication. Ces espèces seraient ainsi comparables aux vers à soie polyvoltins des régions tempérées, dont l'œuf précocement intoxiqué subit l'arrêt d'hiver. Dans une large mesure, je serais porté à comparer également tous ces types d'insectes affectés d'asthénobiose ou d'arrêt de l'évolution, au bout d'un certain nombre de générations actives, aux espèces bactériennes sporogènes, dont les spores trahissent le vieillissement des cultures, c'est-à-dire les conditions toxiques du milieu. L'analogie, pour ce qui concerne le cas particulier des vers à soie, est très grande : de même que l'on peut réaliser par la chaleur des races asporogènes de bactériodie charbonneuse, races qui ont perdu la propriété de donner des spores, inaptés à la vie latente et demeurant constamment à l'état d'activité, de même les races univoltines de vers à soie des régions tempérées peuvent se transformer, dans les régions chaudes, en races polyvoltines constamment actives et dont l'œuf ne subit plus l'arrêt d'hiver.

On peut se demander si, pour certaines espèces de moustiques, il n'en serait pas de même. Il semble cependant plus probable que, comme les Muscides hétérodynamiques, la plupart des moustiques sont fixés d'une manière stable dans leurs particularités physiologiques actuelles et ne sont plus susceptibles de s'adapter à de nouvelles. Ce sont vraisemblablement leurs nécessités relatives d'athermobiose, l'obligation où les différentes espèces se trouvent de subir ou non une cure excrétrice en milieu à température déterminée qui opposent obligatoirement des limites à leur dispersion relative, qui empêchent par exemple les anophèles des régions tempérées, *A. bifurcatus*, *A. maculipennis*, de

se répandre dans les contrées chaudes et inversement. Cette question, d'un grand intérêt pour les espèces pathogènes, se pose en particulier pour le *Stegomyia* vecteur de la fièvre jaune. Elle mérite d'être examinée de plus près, expérimentalement, afin de déterminer les possibilités réelles d'extension normale de cette espèce dans les régions tempérées froides.

L'intoxication spontanée cyclique qui affecte les Culicides, dans les conditions envisagées au cours de cette étude, peut être considérée, nous l'avons vu, comme une manifestation d'insuffisance rénale, une *désharmonie fonctionnelle*. Elle apporte, en effet, une entrave sévère à la multiplication des espèces, en suspendant brusquement l'activité reproductrice des générations. Il y a des raisons de penser que la cause première de cet état d'intoxication désharmonique réside dans l'adaptation des femelles de moustiques à la succion du sang. Cette nourriture sanguine qui favorise à l'extrême la maturation des œufs, puisque, chez les Anophèles, un seul repas de sang suffit en été à assurer la ponte, provoque en retour un état de surcharge excrétrice qui pèse lourdement sur les générations ultérieures. Le gain réalisé par les générations actives, dans l'accroissement de leur fécondité, par les prises de sang, se trouve ainsi compensé, dans ses avantages pour l'espèce, par la longue période d'arrêt obligatoire qui affecte les générations tardives. L'insuffisance de l'excrétion rénale détruit donc en partie le bénéfice acquis par l'adaptation hémophage.

On peut supposer qu'à l'origine les espèces culicidiennes ne suçaient pas le sang et qu'elles ignoraient, par suite, les effets de la surcharge excrétrice cyclique. Il serait intéressant de rechercher si les types de Culicides actuels non suceurs de sang (*Megarhinus*, *Mucidus*, *Sabethes*, etc.) ne subissent pas de diapause excrétrice, ou de phénomènes analogues à ceux que nous avons envisagés dans cette étude.

VI. — LES APPLICATIONS PROPHYLACTIQUES

Les phénomènes d'intoxication et de surcharge excrétrice, obligatoires ou non, que nous venons de passer en revue, ne constituent pas seulement des faits d'intérêt biologique général. Leur connaissance peut être précieuse si l'on envisage le point

de vue purement pratique de la lutte contre les moustiques, et dans le cas des anophèles, plus particulièrement la prophylaxie antipaludique. Nous examinerons successivement comment se présentent les problèmes relatifs, d'une part à l'intoxication de groupement propre aux larves d'anophèles, d'autre part à l'asthénie cyclique d'hibernation constatée chez les différents types de Culicides.

LES INTOXICATIONS D'ENCOMBREMENT ET LA PROPHYLAXIE ANTIPALUDIQUE.

La connaissance des phénomènes d'intoxication qui affectent les larves d'anophèles dans les groupements trop denses permet de préciser certains points de vue de la prophylaxie antipaludique, de fournir, en particulier, une base nouvelle au principe des grandes mesures antilarvaires, et à celui de la prophylaxie animale qui lui est, selon nous, directement attaché.

ADAPTATION DES FAUNES D'ANOPHÈLES AUX GRANDES SURFACES.

Un premier fait est ici hors de conteste. En surfaces d'eau réduites, le développement des larves ne peut jamais être considérable. Quelle que soit l'abondance de nourriture sanguine offerte aux femelles, quelle que soit l'abondance des œufs produits, il n'y aura jamais qu'un nombre relativement restreint de moustiques qui parviendront à se développer dans une collection d'eau stagnante de surface limitée. La sensibilité des larves à l'interintoxication spontanée d'encombrement constitue un régulateur fondamental, qui restreindra automatiquement la faune sans lui permettre de dépasser un certain maximum.

A cette influence régulatrice radicale s'en ajoutent évidemment d'autres, mais plus secondaires : diminution de la nourriture par concurrence, intervention plus facile des parasites et des prédateurs, toutes ces influences concourent à subordonner la densité de la faune à l'étendue relative des surfaces d'eau. Pour se développer convenablement, les faunes d'anophèles doivent disposer de grandes surfaces marécageuses.

C'est pour répondre à cette nécessité fondamentale que, dans les régions où les eaux stagnantes couvrent de grandes étendues,

dues, les larves sont habituellement dispersées. Quel est le mécanisme actif de cette dispersion? Il me paraît dépendre de deux facteurs: tout d'abord la dispersion spontanée des œufs par les femelles, et ensuite les mouvements propres des larves, peut-être subordonnés à leur réaction rénale d'intoxication.

La dispersion des œufs à grande distance par les femelles est incontestable. On rencontre couramment des larves à des centaines de mètres des habitations. Mais ici, deux faits sont à noter en apparence inconciliables. En même temps que des larves *isolées* peuvent être observées à distance des locaux fréquentés par les femelles, on constate aussi que les femelles ont également tendance à pondre de préférence à proximité des lieux habités. Il y a le plus souvent beaucoup plus de larves dans le voisinage immédiat des habitations que plus loin de celles-ci.

Ce fait s'explique, pensons-nous, parce que les femelles pressées de pondre, lorsqu'elles quittent leurs abris naturels de digestion, déposent d'abord une partie de leurs œufs dans les premiers gîtes qui s'offrent à elles. Puis, allégées, elles reprennent leur vol et se dispersent plus ou moins loin, explorant les différentes parties du domaine aquatique qui leur est offert, et déposant çà et là le reste de leurs œufs.

Le tactisme qui préside au choix des lieux de ponte paraît très précis. Alors qu'en captivité les femelles évacuent leurs œufs dans n'importe quelle condition, même en l'absence d'eau, on constate au contraire, dans la nature, qu'un choix très délicat dirige la ponte. Telle surface d'eau sera recherchée à une certaine époque, qui ne le sera plus un mois plus tard, alors que la voisine, jusqu'alors délaissée, recevra la majorité des pontes. Le choix évolue constamment, subordonné, semble-t-il, à la fois à la qualité des eaux et à la nature de la végétation qui s'y développe, celle-ci étant le plus souvent conditionnée par celle-là.

Les femelles d'anophèles subissent donc l'attraction spéciale des surfaces d'eau les plus favorables qui les incitent au déplacement et par suite à la dispersion de leurs pontes. En vertu du mécanisme régulateur que nous exposons plus haut, les larves qui se trouvent groupées à proximité des habitations, quoique plus abondantes en apparence et plus faciles à rencontrer, ne seront pas toujours les plus aptes à concourir au développement

de la faune. Beaucoup d'entre elles seront certainement condamnées à périr si elles ne disposent pas de la possibilité de se répandre en surface libre. Ce sont les larves dispersées au loin qui auront le plus de chance de survivre.

Lorsque l'étendue de la surface d'eau le permet, les larves, primitivement groupées dans une ponte rassemblée, peuvent d'ailleurs, par elles-mêmes, s'écarter du groupement et se disperser à distance favorable. Lorsqu'on examine un groupement dense de larves, soit dans une collection d'eau naturelle, soit au laboratoire, on voit constamment certaines d'entre elles se déplacer brusquement, d'un mouvement rapide, en surface, pour fuir le contact de leurs congénères. Ces mouvements violents de dispersion ne s'observent guère dans les grands gîtes, où les larves largement espacées et pour ainsi dire isolées ne se troublent pas les unes les autres, dans les manifestations habituelles de leur activité. Il est possible que le malaise lié à la surcharge rénale résultant du groupement devienne, à un moment donné, l'un des mobiles les plus impérieux de cette réaction ambulatoire, qui a pour résultats de donner plus de champ libre aux larves.

Mode d'intervention biologique des grandes mesures antilarvaires dans la prophylaxie antipaludique animale. Leur importance pratique. — Quelle que soit l'origine de la dispersion en surface des larves d'anophèles, un fait, digne d'être noté, reste acquis : c'est que cette dispersion est favorable à l'espèce parce que les nécessités du bon fonctionnement rénal chez les larves commandent une telle adaptation biologique. Une conséquence d'intérêt pratique, importante à souligner, dérive de cette notion : *ce sont les grandes surfaces d'eau qui font les grandes faunes.*

Au point de vue de la prophylaxie antipaludique, c'est cette notion essentielle qui doit retenir avant tout l'attention comme étant la base de toutes les mesures à opposer aux anophèles. Il faut réduire les surfaces d'eau dans la mesure du possible afin de restreindre l'extension du développement anophélien. Ce sont là données classiques de l'hygiène antipaludique. Toutes les mesures d'ordre général qui visent à ce résultat : drainage, transformation des marais superficiels en étangs profonds, creusement de canaux collecteurs, etc., ont une importance considérable, que je considère même comme essentielle, pour l'avenir antipalu-

dique d'une région malsaine. Mais la simple réduction ainsi apportée au développement de la faune des anophèles ne signifie nullement la destruction ou l'éloignement complet de ces insectes et il est nécessaire de bien préciser ici comment et dans quelle mesure ces transformations de l'hydraulique générale d'une contrée palustre sont susceptibles d'intervenir efficacement dans l'amélioration effective de la salubrité. L'insuffisance de ces mesures, en effet, au point de vue de la disparition totale des moustiques, fait que l'on a tendance à ne leur accorder qu'un rôle détourné, lié plutôt au relèvement de l'hygiène humaine, à l'amélioration des conditions de vie locales, auxquels nombre d'auteurs réservent les effets principaux dans l'extinction progressive du paludisme. Sans nier l'importance de l'hygiène dans l'atténuation des rigueurs de cette affection, je crois qu'on ne peut parler *réellement* de régression palustre que lorsque des raisons constantes *biologiques* interviennent pour diminuer ou suspendre les relations normales des anophèles avec l'homme. C'est sous cet aspect *biologique* qu'il convient d'envisager, pensons-nous, pour les comprendre, les effets heureux de la transformation par les travaux d'ordre hydraulique d'une contrée palustre.

Il faut tout d'abord insister sur le fait que, réduites à elles seules, les grandes mesures antilarvaires sont vouées à une inefficacité antianophélienne à peu près totale. La diminution des surfaces d'eau par le travail du sol, dans une région marécageuse, ne sera jamais telle qu'elle puisse empêcher de façon complète l'existence des anophèles. Les larves continueront à se développer en abondance plus ou moins grande et, si les rapports des moustiques avec l'homme ne sont pas entravés, le paludisme subsistera. L'expérience réalisée sur la côte orientale de Corse depuis un siècle en est une preuve effective. Il n'est d'ailleurs point nécessaire, pour créer un état palustre notoire, que les anophèles existent en nombre considérable.

Mais si, par elles-mêmes, les mesures d'assèchement partiel tentées par l'homme sont à peu près inefficaces dans la lutte contre les anophèles, elles nous apparaissent au contraire comme d'une grande valeur lorsqu'elles se trouvent associées à un autre élément de prophylaxie rationnel dont elles ne doivent pas être séparées, la prophylaxie animale, ou prophylaxie par les animaux

domestiques. Ces deux mesures méritent d'être envisagées conjointement, parce qu'elles se complètent et conditionnent leur efficacité l'une par l'autre. La présence du bétail dans une localité où le travail du sol a déjà circonscrit les gîtes d'anophèles, permet, en effet, de manière beaucoup plus efficace que dans les régions marécageuses vierges de toute intervention régulatrice la protection humaine. Mais ce n'est pas tant ici la réduction des surfaces d'eau qui intervient dans le mécanisme intime de cette protection que la *régularisation* des étendues inondées. La stabilisation, dans des limites sensiblement permanentes, des surfaces stagnantes primitives est un grand pas de fait dans l'assainissement d'une contrée marécageuse, parce qu'elle intervient directement dans la régularisation même de la faune, dans la production des moustiques et dans l'uniformisation de leurs appétits. Il me paraît nécessaire de développer ici ce point de vue avec quelques précisions, parce qu'il se relie, malgré les apparences, au phénomène initial que nous étudions, celui des intoxications de groupement.

L'introduction du bétail dans une région propice aux anophèles a pour résultat, en favorisant leur alimentation sanguine, de contribuer à l'accroissement de la fécondité des femelles, et par suite d'augmenter au maximum le nombre des moustiques. Considéré en lui-même, ce rôle du bétail apparaîtra donc au premier abord comme préjudiciable à la lutte antipaludique, puisque les bons effets de son intervention protectrice à l'égard de l'homme se trouveront compensés par une surproduction en moustiques. Mais nous avons montré que cette objection n'est qu'apparente, puisqu'en réalité ce sont les conditions de développement des larves qui constituent le régulateur essentiel de la faune. Une faune très largement nourrie par les bestiaux ne pourra devenir abondante si elle ne dispose de surfaces d'eau étendues, propices à la vie de toutes les larves. La faune s'équilibrera d'elle-même dans les gîtes à surface limitée : elle n'y peut dépasser un certain maximum en vertu des phénomènes liés à l'encombrement et à la concurrence que nous avons envisagés au début de ce travail.

Lorsque les surfaces d'eau propices aux larves sont considérables, la faune s'accroît aussi considérablement. Mais ici, il faut encore envisager deux cas, suivant que les eaux de déve-

loppement sont stabilisées ou non dans des conditions d'étendue et de localisation sensiblement permanentes, par le drainage et les travaux habituels d'assèchement.

Dans les régions marécageuses qui ont été soumises, par un travail approprié du sol, à un régime hydrologique *stable*, c'est-à-dire où les étendues d'eau couvrent sensiblement d'une année à l'autre les mêmes surfaces et les mêmes zones, la faune d'anophèles tend à s'équilibrer vers un certain maximum qui ne subit pas de grandes variations d'une année à l'autre. Dans les canaux de drainage, dans les surfaces stagnantes endiguées, dans les étangs profonds, les variations saisonnières des précipitations atmosphériques ne font plus guère varier que la profondeur des eaux, mais non leur étendue en surface. Celle-ci demeure toujours à peu près la même. Il en résulte que la faune des anophèles s'équilibre d'elle-même d'une façon régulière : sa densité relative est fonction de l'étendue des surfaces propices au développement larvaire, et celles-ci sont loin de correspondre toujours à l'étendue réelle des eaux stagnantes de la région. Il ne faudrait pas croire, en effet, que le développement des larves s'effectue d'une manière uniforme, partout, dans les eaux stagnantes appartenant à un même système hydrologique. Ce développement, nous l'avons dit, s'effectue de préférence dans des places déterminées qui varient souvent d'une saison ou d'un mois à l'autre. Dans les canaux du marais vendéen, qui représente par exemple un type de marais parfaitement drainé, où les surfaces d'eaux restent considérables, mais *stables*, on observe dans la localisation des larves au cours des différents mois d'une même saison des différences considérables mais qui se succèdent sensiblement dans le même ordre. Tel bief sera riche en larves au mois de juillet, qui n'en présentera plus en août et septembre. Il s'ensuit donc que malgré leur étendue apparente, les surfaces d'eau stagnantes d'un marais régularisé restent relativement limitées dans leur production en larves. Cette production, qui n'est pas indéfinie, s'organise régulièrement chaque année d'après le maximum des ressources locales ; si bien que c'est encore ici le développement relatif des gîtes vraiment favorables aux larves qui règle la densité de la faune, et cette densité se trouve stabilisée d'une année à l'autre par l'uniformisation même des conditions hydrologiques du milieu.

Au contraire, dans les régions marécageuses où l'effort humain n'est pas venu régulariser l'extension des surfaces inondées, d'une année à l'autre, suivant les conditions météorologiques saisonnières, de grandes variations se manifesteront dans l'importance relative et la distribution des surfaces d'eaux stagnantes. Telle zone basse, à peu près exondée lors d'une année sèche, sera sous les eaux l'année suivante et inversement. Telle prairie humide, à une saison impropre au développement des larves, deviendra, à la suite de quelques pluies, un gîte remarquablement favorable, etc. De cette instabilité naturelle des surfaces stagnantes résultera une instabilité essentielle dans la production anophélienne, qui conférera à la faune un caractère « sauvage » particulièrement redoutable pour l'homme.

Nous avons montré, en effet, que du développement des aptitudes zoophiles d'une faune d'anophèles, dépend, en l'absence de toute autre prophylaxie, la disparition spontanée du paludisme par l'extinction progressive des rapports permanents de cette faune avec l'homme résultant du perfectionnement des aptitudes zoophiles de la faune. Or, cette sélection du zootropisme n'est possible que pour des faunes dont les conditions de développement se trouvent stabilisées de telle sorte qu'un état d'équilibre puisse s'établir entre les besoins alimentaires de ces faunes et les ressources animales disponibles. Pour des faunes « sauvages » provenant de régions marécageuses vierges, la sélection du zootropisme, de même que l'évolution adaptative correspondante de l'armature maxillaire, n'est pas réalisable parce que, d'une année à l'autre, la production en moustiques adultes est soumise à de trop grandes variations pour que la régularisation de leurs habitudes de nutrition, condition essentielle nous l'avons dit, puisse s'établir.

La sélection des tendances zootropes chez les anophèles éclos dans les grandes surfaces de marais primitives se heurte d'ailleurs à une entrave sérieuse du fait de l'extension considérable de ces surfaces. En raison des aptitudes à la dispersion des pontes, que nous avons notées précédemment chez les femelles attirées au loin par les gîtes favorables, les œufs se trouveront disséminés sur de grandes étendues et beaucoup se développeront dans des zones éloignées des habitations. Les moustiques éclos dans de telles conditions seront astreints à des déplacements de longue

haleine pour se procurer leur nourriture sanguine. Ils ne parviendront au contact des hôtes qu'avec des besoins de sang impérieux. Ces anophèles « sauvages » qui auront ainsi des nécessités immédiates à satisfaire n'obéiront point, comme les anophèles « domestiques », éclos dans le voisinage des habitations, aux préférences d'ordre trophique qui guident ces derniers vers certains types d'hôtes de prédilection. Ils piqueront et se gorgeront de sang au hasard, dès que l'occasion s'en présentera, aussi bien dans la maison que dans l'étable. Il est clair que dans ces conditions la sélection du zootropisme deviendra très difficile.

On conçoit, par cet ensemble assez complexe de faits biologiques qui s'enchaînent les uns les autres, comment les grandes mesures antilarvaires peuvent exercer à la longue une influence assainissante de premier ordre sur une contrée palustre ouverte d'une manière définitive à l'activité humaine. La régularisation des surfaces stagnantes primitives, par le drainage, l'endiguement, la création d'étangs profonds, si elle n'exerce en fait sur l'atténuation du développement anophélien qu'une influence médiocre, agit au contraire d'une manière essentielle en stabilisant les faunes, les domestiquant pour ainsi dire, les adaptant aux conditions artificielles de développement qui résultent de l'activité humaine elle-même. Une contrée marécageuse sur laquelle s'exerce régulièrement cette activité est avant tout stabilisée, adaptée dans ses conditions hydrologiques aux nécessités humaines. La domestication de la faune anophélienne suit celle de la nature physique : à une faune sauvage primitive, obéissant à des besoins de sang aveugles, succède une faune plus policée en raison même de ses conditions de vie plus régulières et plus faciles, et qui, mieux que la précédente, peut orienter, en suivant le libre jeu de ses tropismes, ses habitudes normales de nutrition vers les hôtes animaux qu'elle préfère. La faune se règle et organise ses tendances domestiques d'après les transformations imposées par l'homme à la nature.

Dans toute cette évolution qui concourt à la substitution normale des animaux à l'homme, et par suite à la disparition du paludisme, la sensibilité des larves aux conditions de surcharge rénale demeure l'un des facteurs essentiels qui garantit l'équi-

libre général du système, en régularisant la production larvaire dans les zones les plus favorables au développement, et l'empêchant de devenir excessive.

Le travail du sol, les drainages, les grandes mesures de régularisation des surfaces d'eau n'interviennent qu'en facilitant l'intervention de ce facteur fondamental comme celle des autres facteurs de réduction de la faune. La prophylaxie antilarvaire doit se guider sur ces données.

LES PHÉNOMÈNES D'ASTHÉNIE CYCLIQUE ET LA LUTTE ANTICULICIDIENNE.

Si l'on envisage maintenant la lutte contre les moustiques en général, les phénomènes qui caractérisent selon nous l'hibernation obligatoire doivent faire l'objet d'une attention toute particulière. Non seulement, avons-nous dit, les générations affectées d'asthénie cyclique sont celles qui permettent à l'espèce de supporter l'hivernage et de se perpétuer d'une année à l'autre, mais encore ce sont elles qui réactivent les générations ultérieures et leur confèrent une vigueur métabolique nouvelle. Il est clair que les efforts de la lutte antimoustique doivent par conséquent porter au premier chef sur ces générations hivernantes, quel que soit le stade sous lequel se manifeste leur ralentissement biologique.

La recherche et la destruction des moustiques adultes, *Anophèles* ou *Culex*, dans les habitations au cours de l'hiver, doit constituer l'un des objectifs principaux des mesures anticulicidiennes. Malheureusement, c'est là une tâche d'application pratique souvent difficile. On pourra plus facilement obtenir les résultats cherchés en renforçant, dès la fin de l'été, à l'époque où les moustiques sont le plus abondants, les mesures d'action soit contre les adultes, soit contre les larves.

Les mesures contre les adultes porteront sur la génération d'été (août), qui doit pondre les œufs d'où procédera la génération ralentie d'hiver. Elles auront par conséquent pour but de compromettre l'avènement de cette génération. Les mesures contre les larves porteront, un peu plus tardivement (septembre, octobre), sur les larves mêmes de cette génération en cours de développement. C'est, en effet, contre la génération affectée d'asthénobiose cyclique qu'il convient exclusivement de faire

porter les efforts, puisque c'est la seule dont les particularités physiologiques soient en harmonie avec la longue durée de l'hibernation. Les femelles adultes de certaines générations antérieures pourront bien survivre encore pendant le début de l'hivernage, mais tout démontre qu'elles ne parviendront pas jusqu'au printemps. En attaquant, par des mesures appropriées, le développement de la génération obligatoirement hivernante, on raréfiera à l'extrême le nombre des femelles aptes, au printemps, à réactiver le développement de l'espèce. Les mêmes notions s'appliqueront aux espèces affectées de diapause hivernale à l'état larvaire.

Pour les espèces hivernant à l'état d'œuf, on est également en droit d'espérer que des mesures basées sur la connaissance exacte du cycle biologique pourront aider considérablement la prophylaxie. N'est-il pas permis, par exemple, dans le cas des *Aëdines* infestant les zones d'inondation de fleuves, de fonder quelque espoir sur des inondations anticipées, intervenant avant l'époque d'éclosion des œufs, de manière à prévenir leur développement? Mais ces méthodes biologiques ne pourront être envisagées d'une manière définitive que lorsque tous les détails du cycle des espèces auront pu être mis en évidence, lorsqu'on connaîtra notamment la durée et la valeur physiologique exacte de la période de latence imposée à l'œuf avant la reprise du développement.

La nécessité s'impose d'une étude physiologique attentive, et à tous les stades, des moustiques que l'on veut combattre. Nous entrevoyons dans cet ordre d'idées un champ de recherches remarquablement étendu.

LES QUATRE PHAGOCYTES D'ASCARIS MEGALOCEPHALA ET LEUR ROLE DANS L'IMMUNITÉ

par S. METALNIKOW.

En continuant nos recherches sur l'immunité des invertébrés, nous avons utilisé quelques vers et particulièrement des ascarides. *Ascaris megaloccephala*, le parasite bien connu du cheval, est très commode pour toutes sortes de recherches expérimentales. Il peut vivre assez longtemps au laboratoire (48 heures), dans l'eau physiologique avec blanc d'œuf, à la température de 37-40°.

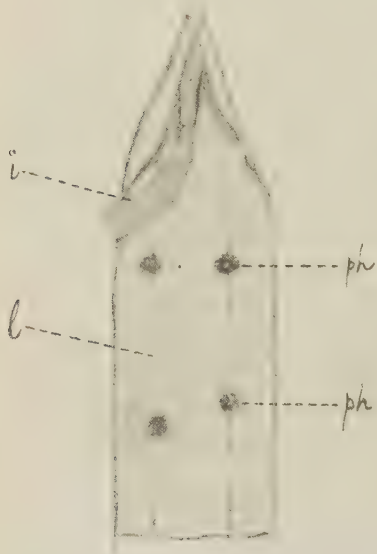


FIG. 1. — Extrémité antérieure du corps d'*Ascaris megaloccephala* vingt-quatre heures après l'injection du carmin (grandeur naturelle): *i*, intestin; *l*, ligne latérale; *ph*, cellule phagocytaire.

Si l'on injecte dans la cavité générale d'*Ascaris megaloccephala* un peu de poudre de carmin ou de l'encre de Chine, on en trouve après quelques heures les grains ramassés dans des organes très curieux, en forme d'étoiles (fig. 1). Ces organes, au nombre de quatre, se trouvent dans la cavité générale, entre la paroi du corps et l'intestin. Ils sont fixés, par des filaments très fins, d'un côté aux lignes latérales et aux muscles, de l'autre côté à l'intestin. Ces organes en forme d'étoiles sont les quatre phagocytes gigantesques (1).

(1) Les premières notions sur cet organe intéressant se trouvent dans les travaux de Hamann (*Die Nemathelminthen*, 1895) et Jägerskiöld (*Zool. Jahrb.*, 7, 1894). Leur rôle phagocytaire fut démontré pour la première fois par nous (*Bull. Acad. des Sciences*, 15, et *Travaux de la Soc. natur. Pétersbourg*, 27 (en russe), et par Nassonow (*Zool. Anz.*, 20, et *Berichte d. Universität Warschau*, n° 4, 5).



FIG. 2. — Coupe transversale de la cellule phagocytaire : *n*, son noyau; *a*, ses appendices; *g*, globules terminaux.

Chaque phagocyte présente une cellule énorme de 1 millim. $1/2$ jusqu'à 2 millim. $1/2$ de diamètre. Le noyau de ces cellules est si grand qu'on peut très bien le voir à l'œil nu. C'est le seul exemple, dans le règne animal, qui présente des cellules si grandes et si compliquées.

Vu le grand intérêt que présentent ces cellules extraordinaires au point de vue de leur structure microscopique et de leur rôle physiologique, j'ai entrepris toute une série de recherches.

Chacun de ces organes consiste en une cellule qui porte des appendices ramifiés (fig. 2). Le milieu de la cellule renferme

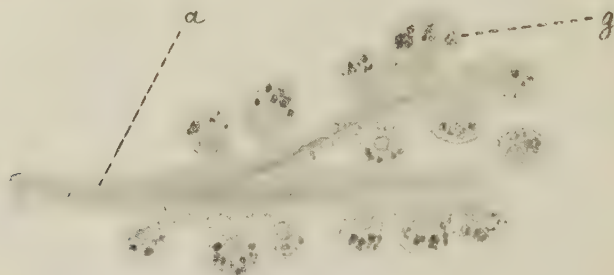


FIG. 3. — Appendice de la cellule phagocytaire six heures après l'injection des sarcines : *a*, appendice ; *g*, globule terminal.

un noyau énorme à parois très épaisses. Au centre du noyau se trouve une grande quantité de granules chromatiques. Le protoplasme, autour du noyau, est très dense et se colore plus fortement que la partie extérieure. On y observe souvent des stries et des fibrilles très marquées suivant l'axe des appendices.

Cette cellule porte sur les appendices des formations particulières en forme de petits corpuscules ronds de 2 à 12 μ (fig. 3). Après les avoir colorés au bleu de méthylène ou au Giemsa, on trouve souvent au centre de ces corpuscules une formation arrondie qui ressemble à un noyau. Mais des recherches plus approfondies sur les coupes m'ont démontré que ces formations n'ont rien de commun avec les noyaux. Elles sont en communication directe avec la masse fibrillaire de l'axe des appendices et du centre de la cellule. Nous pouvons dire que cette masse fibrillaire, fortement colorable, qui se trouve au

centre de la cellule et ses appendices, joue un rôle de squelette ou d'un organe de soutien. La cellule est si grande et sa structure si compliquée, qu'elle ne pourrait conserver cette structure, se tenir rigide, sans l'aide d'organes de soutien. Les parties les plus intéressantes de la cellule sont les corpuscules ronds ou les globules terminaux attachés aux appendices. Ce sont ces globules seulement qui sont capables d'englober et de digérer les microbes et les substances inertes injectés.

Ainsi nous pouvons dire que ces globules terminaux sont analogues aux phagocytes des animaux supérieurs. Tandis que, chez ces derniers, chaque phagocyte présente une cellule à

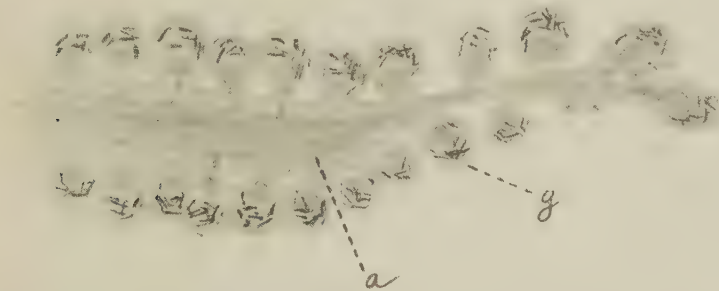


FIG. 4. — Appendice de la cellule phagocytaire vingt-quatre heures après l'injection des bacilles tuberculeux : a, appendice; g, globule terminal.

part, chez l'*Ascaris megalocephala*, les phagocytes font partie de quatre cellules gigantesques logées dans la cavité générale de l'animal.

La poudre de carmin, l'encre de Chine, des microbes différents, injectés dans la cavité du corps, sont absorbés par les petits globules terminaux.

J'ai fait toute une série d'expériences avec différents microbes, et ces expériences m'ont convaincu que les quatre cellules phagocytaires jouent un grand rôle dans l'immunité de ces animaux.

Si l'on injecte à un *Ascaris megalocephala* un mélange des microbes que nous avons isolés chez des insectes (Bactéries et Microcoques de *Galleria mellonella*), trois à quatre heures après l'injection (à la température de 38-40°) on trouve que tous ces microbes sont déjà englobés et même en grande partie digérés par les globules terminaux (fig. 4). Nous avons injecté aussi

une émulsion très épaisse de sarcines jaunes. Six heures après l'injection, toutes ces sarcines sont englobées par les globules terminaux et partiellement digérées. Vingt-quatre heures après l'injection, on n'en trouve presque plus.

Si l'on injecte des bacilles tuberculeux vivants, six heures après l'injection la plus grande partie des bacilles est déjà englobée par les globules terminaux; vingt-quatre heures après tous les globules sont bourrés de bacilles tuberculeux. Mais je n'ai pas pu constater la digestion de ces bacilles (fig. 4).

Comme exemple nous donnons ici plusieurs expériences faites avec différents microbes.

EXPÉRIENCE II. — 5 *Ascaris megal.* reçoivent 1/20 de centimètre cube d'une émulsion très épaisse de bactéries et de microcoques de *Galleriæ*.

Une heure après l'injection le sang contient une grande quantité des bactéries et des microcoques dans le sang.

Deux heures après. La quantité des bactéries diminue rapidement. Les microcoques sont toujours très nombreux.

Quatre heures après. On ne trouve dans le sang que des microcoques. Toutes les bactéries sont disparues.

Six heures après. Le sang des Ascarides infectés ne contient plus de microbes.

EXPÉRIENCE V. — 5 *Ascaris megal.* reçoivent 0,1 cent. cube d'une émulsion épaisse de bacilles tuberculeux très virulents (culture Vallée).

Une heure après l'injection le sang contient une grande quantité de bacilles tuberculeux.

2-4 heures après, la quantité de bacilles tuberculeux est encore considérable.

Six heures après. On trouve une diminution très marquée des bacilles tuberculeux.

Vingt heures après. Le sang des Ascarides infectés ne contient que des bacilles isolés, très rares.

EXPÉRIENCE VI. — 3 *Ascaris megal.* sont injectés par une émulsion de sarcines jaunes.

Une heure après l'injection le sang des Ascarides infectés est plein de microbes.

Quatre heures après on ne trouve que très peu des microbes dans le sang.

6-8 heures après le sang ne contient plus de microbes.

Sur les coupes on retrouve tous ces microbes à demi digérés dans les globules terminaux des quatre phagocytes.

En nous basant sur tous ces faits, nous pouvons conclure que les quatre cellules en forme d'étoile sont de vrais phagocytes qui jouent un rôle important dans l'immunité de ces vers. La propriété phagocytaire n'est due qu'aux petits globules.

Les microbes englobés ne passent jamais dans les appendices ni dans le corps central de la cellule où le protoplasme est très dense et sert de moyen de support.

Nous avons essayé aussi l'action du sang d'*Ascaris megaloccephala* sur différents microbes *in vitro* : bacilles tuberculeux, vibrions cholériques, sarcines, bactéries de *Galleriæ*, etc. Parmi tous ces microbes, ce sont seulement les bactéries de *Galleriæ* qui sont bactériolysées *in vitro*. Tous les autres microbes résistent très bien et restent intacts pendant des heures dans le sang d'*Ascaris*.

SUR LA CONTAGION DE LA TUBERCULOSE
DE COBAYE A COBAYE
DANS LES LABORATOIRES ET LES ÉLEVAGES

par P. REMLINGER.

L'idée première de ce travail remonte à l'époque où nous dirigeons l'Institut bactériologique de Nischan-Tach à Constantinople. Un médecin local nous avait envoyé, pour être inoculé à un cobaye, un ganglion cervical caséeux qu'il venait d'enlever à un avocat. Bien que l'aspect macroscopique du ganglion ne laissât guère de doute sur sa nature, l'inoculation fut pratiquée ainsi qu'il était demandé et, après quelques semaines, le résultat positif de l'expertise fut communiqué au confrère qui en fit part à son client. Grande fut notre surprise de voir ces deux personnages s'insurger contre le diagnostic porté. « Sans doute, prétendaient-ils, le cobaye devait être tuberculeux, puisque le laboratoire l'affirmait, mais cela ne prouvait pas absolument que le ganglion inoculé fût tuberculeux lui-même. L'animal pouvait avoir été infecté à l'Institut par des congénères atteints de la même maladie, par sa cage qui avait peut-être reçu avant lui des animaux tuberculeux, etc., etc... » Ce fut pour moi le point de départ d'une véritable persécution qui se prolongea plusieurs semaines. Ma situation était délicate. Si j'affirmais que le ganglion était tuberculeux, le malade, malgré tous les raisonnements, s'estimait perdu et faisait ce qu'on appelait alors de la neurasthénie aiguë. Si, pour le remonter, j'insinuais que le résultat de l'inoculation n'était pas péremptoire et que l'hypothèse du médecin traitant pouvait être prise en considération, il se redressait aussitôt, accusait l'Institut bactériologique d'être « mal tenu » et me menaçait des foudres de l'Ecole de Médecine de Constantinople....

A la vérité, à l'Institut de Nichan-Tach, où la tuberculose n'avait jamais été l'objet d'études particulières, aucune précaution spéciale n'était prise afin d'éviter la cause d'erreur invoquée par notre confrère. Les cages métalliques occupées par les cobayes inoculés avec du pus ou des crachats dans un but diagnostique voisinaient avec les cages semblables des autres animaux d'expérience. Lorsqu'un cobaye tuberculeux mourait, sa cage était banalement lavée au crésyl. Rien de plus. Il me semblait que les choses se passaient ainsi partout et jamais mon attention n'avait été attirée sur les inconvénients de cette façon de faire.

Y avait-il là une lacune de mes connaissances et une défec-tuosité d'organisation? C'est ce que je ne manquais pas de me demander. Mais, si l'on en excepte la mention que, dès 1884, Koch aurait signalé quelques cas de tuberculose spontanée chez le cobaye, toutes les recherches faites à l'époque dans la littérature bactériologique française et allemande demeurèrent infructueuses, cependant que la visite d'un certain nombre de laboratoires et l'interview de leurs directeurs montraient que si, de ma part, il y avait erreur, celle-ci était généralement partagée. Les années ont passé sans que j'aie jamais perdu complètement cette question de vue, cherchant dans les diverses publications des faits concernant la contagion de la tuberculose chez le cobaye dans les laboratoires et me promettant d'étudier cette contamination lorsque des circonstances favorables se présenteraient. Dans la littérature médicale, les observations de tuberculose spontanée du cobaye continuaient d'être aussi rares que celles de pseudo-tuberculose étaient nombreuses. L'affirmation de certains auteurs que la tuberculose serait fréquente chez les cobayes vivant dans des maisons habitées par des tuberculeux ou dans des étables occupées par des vaches tuberculeuses et qu'il y aurait là un procédé de contrôle de la salubrité d'un local était révoquée en doute par d'autres expérimentateurs. Signalons toutefois qu'en 1912, Feyerateur aurait observé, parmi les cobayes de l'Institut d'Hygiène de Marbourg, une mortalité assez forte due à la tuberculose spontanée. En somme, c'est seulement dans le livre magistral de M. Calmette que nous avons trouvé envisagée la question qui nous intéressait : « Le cobaye, dit M. Cal-

mette (1), ne prend jamais ou presque jamais spontanément la tuberculose. Dans les élevages, même lorsque ceux ci sont effectués dans des locaux dépendant des laboratoires, il est tout à fait exceptionnel de trouver un de ces animaux contaminés. Par simple cohabitation dans des cages ou dans des parcs avec des animaux artificiellement tuberculisés, il est très rare qu'ils s'infectent. Cette immunité apparente vis-à-vis de la contamination naturelle résulte sans doute de ce que les déjections solides des cobayes ne souillent pas leur nourriture et de ce que cette dernière, étant exclusivement composée de racines fourragères, de pain et de son, ne peut pas être pour eux une source d'infection. » Et plus loin (2) : « L'infection tuberculeuse spontanée est très rare chez les lapins domestiques ainsi que dans les élevages de cobayes, bien que ces animaux soient extrêmement sensibles à l'infection artificielle. Elle s'observe pourtant, quoique exceptionnellement, dans les laboratoires et elle est alors produite par la souillure accidentelle des fourrages ou des litières. Au sanatorium de Heidehaus (Hanovre) Rothe a eu l'occasion d'étudier ainsi une épizootie survenue en 1919 dans un élevage de lapins. Il s'agissait d'une infection d'origine bovine. »

N'ayant trouvé aucune autre indication dans la littérature médicale et les circonstances favorables attendues depuis longtemps s'étant enfin présentées, il nous a paru tentant d'entreprendre l'étude de cette question qui, à côté de son intérêt purement scientifique, présente une indéniable importance pratique. Nous l'avons fait sur les conseils mêmes de M. le professeur Calmette que nous remercions bien vivement de ses précieuses directions.

*
* *

En raison de leur disposition et à cause même de certaines défauts d'installation, les locaux destinés à l'élevage et à l'observation des animaux à l'Institut Pasteur de Tanger se

(1) A. CALMETTE. *L'infection bacillaire et la tuberculose chez l'homme et chez les animaux*, p. 242-243.

(2) *Ibid.*, p. 318.

prêtaient fort bien aux expériences. Les pièces réservées à l'élevage sont complètement séparées de celles où est effectuée l'observation des animaux inoculés. L'élevage s'effectue dans les vastes sous-sols du bâtiment central. En 1911, des cobayes ont été reçus d'Oran et des lapins achetés sur place. Depuis, ils se sont amplement reproduits et l'Institut se suffit entièrement à lui-même. L'introduction de cobayes et de lapins étrangers est complètement évitée. La mortalité est insignifiante et, si l'on en excepte quelques cas de coccidiose, il n'a jamais été observé la moindre épizootie. Les petits animaux inoculés occupent dans les jardins trois pièces d'un pavillon isolé. L'installation est sommaire. Autour de chaque chambre, des cages métalliques mobiles en fer galvanisé et à double fond formant tiroir sont disposées sur une seule hauteur. En raison de l'absence de canalisation d'eau, aucune disposition spéciale n'existe pour l'écoulement des urines et l'évacuation des matières fécales. Celles-ci, bien que chaque cage soit pourvue d'un râtelier pour les herbages et d'une auge pour l'orge, souillent forcément la nourriture et le pelage des animaux. En raison de cette même pénurie d'eau, le lavage des cages ne peut être effectué chaque matin. On se contente de retirer un instant la feuille de tôle mobile qui constitue le tiroir et de la nettoyer *grosso modo*, après quoi elle est remise en place. Dans le même pavillon, de vastes boxes aménagés pour des chevaux ou des génisses permettent sur le cobaye et sur le lapin des expériences s'éloignant moins que la vie dans d'étroites cages métalliques des conditions normales de l'existence. Ici encore, l'urine et les matières fécales souillent forcément les poils et la nourriture. On conçoit que ces déféctuosités, regrettables en soi, aient constitué au contraire pour nos recherches des circonstances favorables. M. Calmette explique par l'absence de souillure des aliments la rareté de la tuberculose du cobaye dans les laboratoires. Or cette souillure se trouvait largement réalisée chez nous. Les expériences ont porté sur plusieurs centaines d'animaux et se sont poursuivies pendant plus de deux ans. Ajoutons que, lorsqu'elles ont commencé, aucun animal n'avait encore servi à des recherches sur la tuberculose. L'élevage était à ce point de vue absolument vierge.

I. — Contamination du cobaye par un congénère atteint de tuberculose ouverte.

Dans une première série d'expériences, des crachats bacillifères étaient inoculés sous la peau de cobayes. Lorsqu'un chancre se développait au point d'inoculation, des cobayes sains étaient mis dans la même cage que les malades et maintenus en contact avec eux tant que la cicatrisation de la lésion cutanée n'était pas effectuée. Dans un petit nombre de cas, le chancre au lieu de se cicatriser gagnait de plus en plus et prenait une forme phagédénique s'étendant à toute la paroi abdominale et réalisant ce qu'on pourrait appeler la « forme lupique » de la tuberculose expérimentale du cobaye. Les cobayes sains étaient alors laissés avec les malades jusqu'à la mort de ceux-ci. Dans l'un et l'autre cas, étant donné l'agencement décrit des cages, il était fatal que le plancher de celles-ci et, par conséquent, la nourriture et tout le revêtement pileux et muqueux des animaux fussent massivement souillés par les sécrétions des plaies cutanées. Il eût été étrange que, dans ces conditions, la contagion ne se produisît pas. De fait, elle a été notée un certain nombre de fois. Les observations suivantes en témoignent.

OBSERVATION I. — Le 8 mai 1921, un jeune cobaye est mis dans la même cage que deux adultes, lesquels, inoculés antérieurement avec des crachats tuberculeux, présentent l'un et l'autre des chancres de la paroi abdominale ainsi que des ganglions inguinaux. La tuberculose évolue classiquement chez ces deux animaux. Ils meurent en août après avoir présenté jusque dans le courant de juillet une plaie ouverte au point inoculé. Au commencement de septembre, le cobaye qui avait partagé leur cage jusqu'à la cicatrisation des lésions attire l'attention par son amaigrissement et le mauvais état de son poil. L'amaigrissement fait des progrès rapides, s'accompagne de dyspnée et l'animal est trouvé mort le 16 septembre au matin. A l'autopsie, tuberculose généralisée à la rate, au foie, aux poumons, aux ganglions trachéo-bronchiques, etc.

OBSERVATION II. — Le 21 juin 1921, deux cobayes ont été inoculés sous la peau de l'abdomen avec une émulsion de ganglions mésentériques d'un cobaye tuberculeux. Le 23 juillet, on note un chancre au point d'inoculation et de la tuméfaction ganglionnaire. On fait dès lors partager la cage à quatre cobayes neufs. Les cobayes inoculés succombent à une tuberculose généralisée, l'un le 20 août, l'autre le 6 octobre. L'un des quatre témoins est trouvé mort le 25 novembre. A l'autopsie, on trouve une rate énorme, mamelonnée, dont la nature tuberculeuse est démontrée par les passages, puis

des ganglions trachéo-bronchiques volumineux, lardacés, pouvant peut-être avoir déterminé la mort par la forte compression qu'ils exerçaient sur la trachée et les bronches. Aucune autre lésion tuberculeuse, en particulier aucun tubercule du foie ou du poumon. Des trois autres animaux exposés identiquement aux mêmes causes de contamination, deux sont morts accidentellement les 3 décembre et 5 janvier, sans que l'autopsie la plus minutieuse ait montré la moindre trace de tuberculose. Le troisième est demeuré vivant et parfaitement portant.

OBSERVATION III. — Le 24 janvier 1921, un cobaye est inoculé avec des crachats bacillifères. Un chancre se développe au point d'inoculation; les ganglions correspondants se tuméfient et la tuberculose expérimentale paraissait vouloir évoluer selon le mode classique lorsque, le 15 mars, on note que la lésion locale, au lieu de tendre à la cicatrisation, présente une tendance marquée au phagédénisme. Cette tendance s'accroît encore par la suite. Le 1^{er} juin, une vaste plaie suintante couvre presque toute la paroi abdominale, cependant que les ganglions inguinaux diminuent de volume. L'état général de l'animal, après être demeuré bon pendant longtemps, commence à fléchir dans les premiers jours de juillet. Mort le 16 (173^e jour). A l'autopsie, on ne rencontre dans les aines que des ganglions fibreux du volume d'une petite lentille. Liquide séreux abondant dans les plèvres et le péritoine. La rate augmente de volume, est entourée d'un tissu scléreux au milieu duquel il faut la sculpter, mais ne présente aucun tubercule visible à l'œil nu. Le foie paraît normal. Dans le poumon, on trouve quelques petits tubercules du volume d'un grain de millet. La tuberculose ne fait aucun doute. On a cependant l'impression d'une bacillose contrariée dans son évolution par une sorte d'action vaccinnante à point de départ cutané (?). Le 15 mars, deux cobayes neufs avaient été admis à partager la cage et la nourriture du malade, qui paraissait devoir répandre autour de lui, par la sécrétion de sa vaste plaie, une grande quantité de bacilles. L'un d'eux commence à présenter dans les premiers jours d'août de l'amaigrissement, du hérissément des poils, de l'accélération de la respiration. La cachexie s'accroît bientôt. Il est trouvé mort le 26. A l'autopsie, tuberculose généralisée au foie, à la rate, aux poumons, aux ganglions trachéo-bronchiques, etc. Bien qu'il ait vécu jusqu'à leur mort dans l'intimité absolue des deux animaux précédents, l'autre cobaye n'a jamais cessé de présenter tous les attributs de la plus parfaite santé. Il a été sacrifié le 21 mars 1922. A l'autopsie, l'examen le plus minutieux n'a pas montré la moindre trace de tuberculose.

OBSERVATION IV. — Le 5 mars 1921, des crachats bacillifères sont injectés sous la peau de l'abdomen de plusieurs cobayes. Chez l'un d'eux, il se forme au point d'inoculation un abcès qui bientôt se transforme en un chancre volumineux et suintant avec ganglions inguinaux classiques. La tuberculose évolue rapidement sans que le chancre ait une tendance marquée à la cicatrisation. L'animal meurt cachectique le 9 juin et on constate à l'autopsie les lésions de la tuberculose généralisée la plus typique. A dater du 12 avril, un cobaye neuf avait partagé la même cage et avait, par conséquent, été exposé aux bacilles que la plaie déversait sur le sol et sur les aliments. C'est seulement dans le courant de novembre qu'il attire l'attention par sa tristesse et son amaigrissement. Il est trouvé mort le 23. A l'autopsie, tuberculose des ganglions bronchiques, du poumon, du foie et de la rate.

OBSERVATION V. — Le 23 mars 1921, des crachats bacillifères sont inoculés sous la peau de deux cobayes, un mâle et une femelle, qui sont mis dans la même cage. Chez le mâle, la tuberculose évolue classiquement. On note un chancre d'inoculation, des ganglions bilatéraux, de la cachexie, etc. La mort survient le 9 juin. A l'autopsie, tuberculose expérimentale banale. Chez la femelle, la tuberculose évolue tout d'abord de façon identique. Le 16 mai, on note que le chancre, dont le développement au point d'inoculation s'était accompagné d'une volumineuse adénite bilatérale, est complètement cicatrisé. Le 1^{er} juin, cette plaie se rouvre. Elle forme une lésion superficielle, humide, suintante, des dimensions d'une pièce d'un franc environ. Le 17 juin, la malade donne le jour à trois petits parfaitement constitués qu'elle allaite. Le 1^{er} juillet, la plaie cutanée accuse une tendance marquée au phagédénisme, tandis que le volume des ganglions inguinaux paraît moindre. Le 15 juillet, on note que l'ulcération s'étend à la plus grande partie de la paroi abdominale. L'animal commence à se cachectiser. Il est trouvé mort le 26 juillet. A l'autopsie, liquide citrin dans la plèvre et le péritoine. Les lésions tuberculeuses sont discrètes dans les organes abdominaux, très marquées au contraire aux ganglions trachéo-bronchiques et aux poumons. Le 12 avril, un cobaye avait été mis dans la cage de ses congénères tuberculeux. Il est demeuré vivant et parfaitement portant. Sacrifié le 7 janvier 1922, il est trouvé indemne de tuberculose. Des trois petits cobayes issus de la mère tuberculeuse et demeurés avec elle de leur naissance à leur mort, soit du 17 juin au 26 juillet, deux sont demeurés vivants et bien portants. Le troisième, trouvé mort dans sa cage le 12 septembre, présentait de la tuberculose des ganglions bronchiques et des poumons ainsi que de l'hypertrophie de la rate qui avait environ deux fois son volume normal. Aucun tubercule visible à l'œil nu dans cet organe, non plus que dans le foie.

On voit, d'après quelques-unes de ces observations (obs. II, III, V), que, dans les cages où la contagion est réalisée, celle-ci est loin d'être fatale et que, si certains cobayes contractent la tuberculose, d'autres — qu'il s'agisse de « prédisposition individuelle » (mot commode pour masquer notre ignorance) ou de tout autre chose — demeurent complètement indemnes. A côté de ces observations, partiellement négatives, nous en avons recueilli un très grand nombre d'autres qui l'ont été complètement, alors cependant que les conditions les meilleures pour la production de la maladie paraissaient avoir été remplies. Il nous suffira de mentionner les cinq suivantes.

OBSERVATION VI. — Le 24 janvier 1921, des crachats bacillifères sont inoculés sous la peau de deux cobayes qui réagissent de façon classique. Le 24 février, comme des chancres suintants se développent au point d'inoculation en même temps que des ganglions apparaissent dans les aines, une jeune femelle est mise dans la même cage. Les deux animaux inoculés succombent l'un le 7 juillet, l'autre le 15 août à une tuberculose expérimentale classique. Le 16 mai, la petite femelle avait donné le jour à deux petits dont le père était l'un des animaux précédents. Elle n'a jamais présenté le

moindre symptôme suspect et, sacrifiée le 15 novembre, elle n'a pas montré à l'autopsie la moindre trace de tuberculose. Les deux petits qui, de leur naissance (16 mai) à la mort des deux tuberculeux (7 juillet et 15 août), avaient partagé la cage de ceux-ci sont également demeurés indemnes cliniquement et anatomiquement (autopsie négative le 29 décembre).

OBSERVATION VII. — Le 30 avril 1921, des crachats bacillifères sont inoculés sous la peau de l'abdomen d'une cobaye. Une induration se produit au point d'inoculation. Elle s'abcède, s'ouvre à l'extérieur et donne naissance à une plaie chancriforme suintante en même temps qu'apparaissent des ganglions inguinaux. Le 17 juin, elle met au monde deux petits qui lui sont laissés et dont le développement se poursuit normalement. La plaie chancreuse ne se cicatrise que vers la fin du mois d'août. En octobre, l'animal se cachectise et succombe le 11 novembre à une tuberculose généralisée classique. A ce moment, les deux petits présentent tous les attributs de la santé. Ils ont été tenus en observation jusqu'au 26 février 1922, date à laquelle ils sont utilisés pour les besoins du laboratoire. Morts de rage le 16 mars, ils ne présentent à l'autopsie aucune trace de tuberculose.

OBSERVATION VIII. — Le 22 juin 1921, des crachats tuberculeux sont inoculés sous la peau de l'abdomen d'un cobaye qui réagit classiquement. Le 13 juillet, on note un chancre au point inoculé, des ganglions inguinaux... Trois cobayes neufs sont mis dans la même cage. La tuberculose évolue classiquement sans que le chancre présente de la tendance à la cicatrisation. Le 4 septembre, on note que ses dimensions ne sont pas inférieures à celles d'une pièce de 5 francs. Mort le 15. A l'autopsie, tuberculose généralisée à la rate, au foie, aux poumons, aux ganglions trachéo-bronchiques, etc. Des trois témoins, deux sont morts accidentellement, l'un le 23, l'autre le 24 décembre, sans que l'autopsie ait dénoté la moindre trace de tuberculose. Le troisième était parfaitement portant le 15 mars 1922, date à laquelle il lui est inoculé du virus rabique dans les muscles de la cuisse. A l'autopsie, le 29, aucune trace de tuberculose.

OBSERVATION IX. — Le 16 mai 1921, un cobaye mâle reçoit sous la peau de l'abdomen le pus d'une cystite tuberculeuse. Le 10 juin, on note au point d'inoculation un placard induré qui ultérieurement s'abcède et se transforme en un chancre dont la tendance à la cicatrisation est peu marquée. La tuberculose évolue classiquement et la mort survient le 13 octobre. Tuberculose généralisée à l'autopsie. Le 1^{er} juillet, une femelle avait été mise dans la cage du mâle et y avait été laissée après sa mort. Le 11 novembre, en parfait état de santé, elle met au monde deux petits. L'un d'eux meurt le 26 décembre sans que l'autopsie révèle la cause du décès. Aucune trace de tuberculose. La mère et l'autre petit sont demeurés vivants et parfaitement portants. Leur observation n'a pris fin qu'en septembre 1922.

OBSERVATION X. — Le 15 mars 1921, des crachats bacillifères sont inoculés sous la peau d'un cobaye qui réagit de façon classique. Le 1^{er} avril, comme on note au point inoculé une plaie suintante coïncidant avec le développement de ganglions dans le pli inguinal correspondant, on fait partager la cage et la nourriture de ce cobaye à un de ses congénères. Le chancre ne se cicatrise pas. Les ganglions inguinaux deviennent énormes et la maladie évolue rapidement. Mort le 1^{er} mai. A l'autopsie, on note que le chancre n'est

pas encore cicatrisé et adhère à la masse ganglionnaire caséeuse du pli inguinal. La rate, le foie, le poumon montrent leurs lésions habituelles. Tenu en observation pendant plus d'un an, le témoin n'a jamais cessé de présenter les signes de la plus parfaite santé. Sacrifié le 16 mai 1922, il était complètement indemne de tuberculose.

Cependant, il existe encore, semble-t-il, une autre classe de faits négatifs. Un cobaye inoculé avec des produits tuberculeux présente au point d'inoculation un chancre qui répand ses bacilles sur les aliments. Un cobaye de sexe différent est mis dans la même cage. L'accouplement se produit et des petits viennent au monde qui partagent la vie des parents et sont par conséquent exposés à la contamination. Un nombre de jours variable après la naissance, un des petits meurt accidentellement et l'autopsie la plus minutieuse ne révèle aucune trace de tuberculose. Ne peut-on supposer que celle-ci n'a pas encore eu le temps de se manifester par des lésions visibles à l'œil nu, mais que les organes recèlent déjà des bacilles que l'inoculation pourra mettre en évidence? C'est ce que nous nous sommes demandé. Le poumon et particulièrement la région hilaire, la rate, le foie sont donc émulsionnés dans de l'eau physiologique et les émulsions inoculées sous la peau de cobayes neufs. Chaque fois que cette expérience a été pratiquée, elle a fourni des résultats complètement négatifs. Il nous suffira de citer les trois observations suivantes.

OBSERVATION XI. — Un jeune cobaye, né d'un père tuberculeux à chancre d'inoculation suintant et d'une mère témoin est demeuré vingt jours dans la cage de ses parents, exposé à la contamination. Le 5 septembre (20^e jour après la naissance) on le trouve couché sur le côté, agonisant et n'ayant vraisemblablement plus que quelques heures à vivre. Il est sacrifié et l'autopsie ne révèle ni la cause de la maladie, ni la moindre trace de tuberculose. Des fragments de foie, de rate et de poumon (région du hile) sont émulsionnés séparément dans de l'eau physiologique et les émulsions inoculées respectivement sous la peau de trois cobayes. Ceux-ci sont demeurés vivants et bien portants.

OBSERVATION XII. — Un jeune cobaye, né d'une mère saine et d'un père tuberculeux, a été, dès sa naissance et pendant un mois, au contact intime dans la même cage avec deux cobayes tuberculeux, l'un d'eux montrant un simple chancre au point d'inoculation, l'autre présentant une tuberculose cutanée à forme lupique. Au trente et unième jour, il est trouvé mort un matin et, pas plus que dans le cas précédent, l'autopsie ne révèle ni la cause du décès, ni la moindre trace de tuberculose. On procède de façon identique. Le hile du poumon, des fragments de foie et de rate sont émulsionnés

dans de l'eau physiologique et les émulsions inoculées sous la peau de trois cobayes. Ni les uns ni les autres n'ont présenté la moindre trace de tuberculose.

OBSERVATION XIII. — Une mère tuberculeuse, présentant un chancre au point d'inoculation, met au monde le 11 mai 1921 un petit qu'elle allaite et qui partage sa cage jusqu'au 25 juin (45^e jour). A cette date, sans que la veille il ait attiré l'attention par le moindre symptôme, il est trouvé mort dans sa cage le matin. L'autopsie est négative au sujet de la cause du décès et de l'existence de la tuberculose. Le hile du poumon, le foie, la rate sont émulsionnés dans de l'eau physiologique et inoculés sous la peau de trois cobayes qui sont demeurés bien portants. Mort de la mère de tuberculose généralisée le 8 septembre.

Ainsi lorsqu'un cobaye est porteur de lésions ouvertes et qu'il sème en abondance des bacilles sur le pelage et sur les aliments de ses camarades de cage, ceux-ci peuvent contracter la tuberculose. Cependant, dans ces conditions optimum, la contamination, même des jeunes animaux, n'est pas la règle. Elle est l'exception. Pour 5 faits positifs recueillis, nous comptons 25 à 30 observations où la contagion ne s'est pas produite, soit 1 fait positif pour 5 ou 6 faits négatifs. Il est assez difficile de préciser davantage, car, ainsi qu'il vient d'être dit, certains faits négatifs concernent de jeunes cobayes morts sans lésions au cours de leurs deux premiers mois d'existence, ce qui peut prêter à discussion. Nous devons également faire remarquer que, si on a excepté 1 observation qui sera donnée en détail à la fin de ce travail et qui prête elle-même à discussion, nous n'avons jamais pu — même au cas de tuberculose largement ouverte — réaliser la contagion de cobaye à cobaye en dehors de l'étroite cohabitation dans une même cage des animaux malades et des animaux sains. A la mort de deux cobayes atteints de tuberculose à forme lupique, des cobayes neufs sont mis dans la même cage sans que celle-ci ait subi le moindre nettoyage. Ils demeurent indemnes. A différentes reprises, des cages renfermant des cobayes neufs sont encastées dans des cages contenant des cobayes tuberculeux à lésions ouvertes. Jamais la contagion n'est observée. Cependant il était inévitable que les aliments et le pelage des animaux sains fussent fréquemment souillés par des éclaboussures virulentes parties des cages des animaux malades.

II. — Contamination du cobaye par un congénère atteint de tuberculose fermée.

Il n'est pas habituel qu'un cobaye tuberculeux ait des lésions ouvertes à l'extérieur. Il ne tousse ni ne crache. Le chancre d'inoculation n'est pas constant et, lorsqu'il se produit, il se cicatrise d'ordinaire après quelques semaines. Quant à la « forme lupique » de la tuberculose expérimentale, elle est exceptionnelle. Il était donc nécessaire de rechercher si, de beaucoup les plus nombreux, les cobayes à tuberculose relativement fermée où l'urine et les matières fécales paraissent être les seules voies possibles d'excrétion des bacilles, étaient susceptibles, tout comme leurs congénères à lésions franchement ouvertes à l'extérieur, de semer la contagion autour d'eux.

Les expériences ont été entreprises sur le modèle des précédentes. Lorsque l'inoculation sous-cutanée ou intramusculaire d'un produit tuberculeux ne déterminait aucune lésion cutanée et amenait d'emblée une tuméfaction ganglionnaire ou, lorsqu'un chancre étant apparu au point d'inoculation, sa cicatrisation était achevée depuis quelque temps, un ou plusieurs cobayes neufs étaient mis dans la même cage que les cobayes tuberculeux. Ils étaient maintenus à leur contact jusqu'à la mort de ceux-ci, puis gardés en observation pendant plusieurs mois, après quoi ils étaient eux-mêmes sacrifiés et autopsiés. La tuberculose a été observée bien moins fréquemment dans ces conditions que dans la série d'expériences précédente. Les faits où la contagion a pu être mise en évidence sont seulement au nombre de 3.

OBSERVATION XIII. — Le 11 mars 1921, un cobaye est inoculé sous la peau de l'abdomen avec des crachats suspects. Il ne se produit aucune lésion au point d'inoculation, mais, dans les premiers jours d'avril, on note dans le pli de l'aîne le développement d'une adénite qui bientôt prend des proportions volumineuses. A la fin du mois de mai, des ganglions apparaissent dans l'aîne opposée. Le point inoculé ne montre toujours aucune lésion. La tuberculose évolue classiquement. Mort le 26 juillet. A l'autopsie, tuberculose généralisée. Le 5 avril, un cobaye neuf avait été mis avec le malade puis observé seul dans la cage, à la mort de celui-ci. Dans le courant du mois d'août, il attire l'attention par de la tristesse, du hérissément des poils, de l'amaigrissement. Mort le 5 septembre. Les ganglions trachéo-bronchiques sont très hypertrophiés et le centre de quelques-uns est caséeux. Tubercu-

lose discrète des deux poumons. Rate hypertrophiée manifestement tuberculeuse. Quelques tubercules dans le foie.

EXPÉRIENCE XIV. — Le 21 juin 1921, un cobaye a été inoculé sous la peau de l'abdomen avec une émulsion de ganglions tuberculeux provenant d'un autre cobaye. Dans les premiers jours de juillet, apparition d'une adénite inguinale gauche sans lésion au point d'inoculation. Le 20 juillet, on note la prise des ganglions inguinaux droits. Deux cobayes sont mis dans la même cage que le malade. La tuberculose évolue chez celui-ci de façon très lente. Mort le 8 novembre de tuberculose généralisée. Les deux témoins continuent d'occuper la même cage où ils sont tenus en observation. L'un d'eux commence de maigrir et de perdre ses poils dans le courant de janvier 1922. Mort de tuberculose le 12 février. Son congénère, par contre, ne montre aucun symptôme morbide. Sacrifié le 12 septembre, il était complètement indemne de tuberculose.

EXPÉRIENCE XV. — Le 5 juillet 1922, quatre cobayes reçoivent sous la peau une émulsion de foie tuberculeux et, faute de cages métalliques, sont mis dans une même caisse en bois. Les ganglions inguinaux s'engorgent sans qu'une lésion se soit manifestée au point inoculé, puis la maladie évolue classiquement. Au commencement de septembre, une femelle met bas un petit qui, dès lors, partage avec ses parents la caisse où, par suite du défaut d'écoulement de l'urine et des matières fécales et de l'absence de râtelier pour les herbages, les chances de contamination sont au maximum. Le 1^{er} décembre — deux de ses commensaux ayant déjà succombé à la tuberculose — le jeune animal attire l'attention par une paralysie du train postérieur rappelant les paraplégies de la rage ou du tétanos. Mort le surlendemain. A l'autopsie, les ganglions trachéo-bronchiques sont très hypertrophiés et nettement tuberculeux. Tuberculose commençante des deux poumons. Légère hypertrophie de la rate. Foie et ganglions mésentériques indemnes.

A côté de ces trois faits positifs, nous en pourrions citer pour le moins une quarantaine d'autres où, les mêmes conditions de vie étroite avec un ou plusieurs cobayes tuberculeux ayant été réalisées, la contagion ne s'est pas produite. Il nous suffira de relater, à titre d'exemple, les quelques faits suivants.

EXPÉRIENCE XVI. — Le 15 septembre 1921, un cobaye reçoit sous la peau de l'abdomen des crachats bacillifères. Evolution classique d'une tuberculose expérimentale sans chancre au point d'inoculation. Mort le 7 janvier avec prédominance des lésions tuberculeuses au poumon. Un témoin avait été, le 17 novembre, appelé à partager la même cage que le malade. Il est maintenu six mois en observation après la mort de celui-ci et sacrifié le 7 juillet. Aucune lésion tuberculeuse à l'autopsie.

OBSERVATION XVII. — Le 21 juin 1921, deux cobayes ont été inoculés sous la peau de l'abdomen avec une émulsion de rate tuberculeuse. Evolution classique d'une tuberculose expérimentale sans lésion au point inoculé. Mort de tuberculose généralisée respectivement les 6 et 10 novembre. Un cobaye qui, à partir du 20 juillet, avait partagé la même cage montre en octobre de l'amaigrissement et de la perte des poils. L'amaigrissement devient en

novembre une véritable cachexie en sorte que, la mort s'étant produite le 16, on s'attend à trouver de la tuberculose à l'autopsie. Celle-ci est absolument négative. Il n'existe pas la moindre hypertrophie des ganglions bronchiques ou mésentériques. Les poumons sont absolument normaux. La rate n'est nullement hypertrophiée. Foie normal également.

OBSERVATION XVIII. — Le 16 mai 1921, inoculation sous la peau de l'abdomen de deux cobayes du pus d'une cystite tuberculeuse. Evolution, sans lésion locale, d'une tuberculose expérimentale classique qui entraîne la mort respectivement les 10 septembre et 13 octobre. Tuberculose généralisée à l'autopsie. Une femelle avait été, à partir du 15 juin, appelée à partager la cage des deux malades. Elle y est maintenue après leur mort et met au monde, le 17 novembre, deux petits parfaitement constitués qu'elle allaite. L'un d'eux est trouvé mort le 26 décembre sans que l'autopsie révèle la moindre trace de tuberculose. L'autre ainsi que la mère sont demeurés vivants et bien portants. Le 25 mars, ils sont sacrifiés et trouvés complètement indemnes de tuberculose.

OBSERVATION XIX. — Le 15 mars 1921, des crachats bacillifères sont inoculés sous la peau d'un cobaye. Un petit abcès se développe au point inoculé. Il s'ouvre à l'extérieur, puis se cicatrise en même temps que de grosses masses ganglionnaires se développent dans les deux aines. La tuberculose prend une marche rapide. Le cobaye se cachectise vers la fin du mois de mai et succombe le 3 juin à une tuberculose généralisée typique. Le 12 avril, un de ses congénères avait été mis dans sa cage. Le 3 juin, il est mis dans la cage d'un deuxième cobaye qui, atteint lui aussi d'une tuberculose fermée mais à évolution rapide, devait succomber le 10 août. L'animal n'a présenté aucun symptôme morbide. Il est sacrifié le 12 avril 1922. Aucune trace de tuberculose.

OBSERVATION XX. — Deux cobayes étant atteints de tuberculose fermée, un jeune cobaye est mis dans leur cage le 7 avril 1921. Le 12 juillet, il meurt, à la suite, semble-t-il, des mauvais traitements que ses congénères lui ont fait subir. L'autopsie est complètement négative. Aucune hypertrophie des ganglions bronchiques ou mésentériques. Ni dans les poumons, ni dans le foie, ni dans la rate dont le volume est normal, on ne rencontre la moindre trace de tuberculose.

Il serait fastidieux, croyons-nous, de multiplier ces exemples tous calqués les uns sur les autres. De même il nous suffira de signaler d'un mot qu'ici, comme dans la série d'expériences précédentes, un certain nombre de recherches ont porté sur de très jeunes animaux, trouvés morts dans les cages quelques semaines seulement après la naissance. L'autopsie étant négative, nous avons jugé intéressant, pour éliminer l'objection d'un microbisme bacillaire latent, d'émulsionner séparément dans de l'eau physiologique le hile du poumon, le foie, la rate et de les inoculer sous la peau de cobayes neufs. Toutes ces inoculations — sans aucune exception — ont donné un résultat

négalif. Il nous suffira également de mentionner que, pas plus avec les tuberculoses fermées qu'avec les tuberculoses ouvertes, il n'a été observé de contagion à des cobayes neufs vivant dans des cages antérieurement occupées par des cobayes tuberculeux ou encore dans des cages étroitement encastrées au milieu d'autres cages contenant des animaux contaminés.

III. — Essai de transmission de la tuberculose au cobaye au moyen d'aliments souillés par les matières fécales et les urines de cobayes tuberculeux.

Il semble résulter des faits qui précèdent que, lorsqu'un cobaye n'est pas porteur de lésions ouvertes susceptibles de déverser en abondance le bacille de Koch sur le pelage et les aliments de ses congénères, il n'est pour eux une source de contagion qu'à titre tout à fait exceptionnel (approximativement une fois sur 12-15 au lieu d'une fois sur 5-6 au cas de tuberculose ouverte). Comment le contagion s'effectue-t-il dans ces cas de tuberculose fermée et pourquoi n'est-il pas plus fréquent? Les cobayes ne toussant pas, ne crachant pas, ne se léchant pas comme le font les bovidés, on est tout naturellement amené à incriminer l'urine et les matières fécales. Un grand nombre de travaux, dont on trouvera l'indication bibliographique dans le livre de M. Calmette (1), ont montré que chez l'homme et chez les grands animaux, le bœuf et le porc en particulier, atteints de tuberculose, les bacilles de Koch sont amenés au foie par la circulation sanguine et éliminés par la bile et les matières. On sait d'autre part qu'aux autopsies de cobayes tuberculeux, la présence de lésions bacillaires du rein est exceptionnelle, mais aussi que chez l'homme — chez l'enfant en particulier — le bacille de Koch est susceptible d'être rencontré dans l'urine indépendamment de toute lésion rénale. Il était dès lors indiqué de rechercher avec quelle fréquence chez le cobaye le bacille tuberculeux se rencontrait dans l'urine et les matières et quel pouvait être le rôle des aliments souillés par ces produits dans la genèse de la maladie.

A l'autopsie de 24 cobayes inoculés avec des produits

(1) *Loc. cit.*, p. 404-410.

tuberculeux divers et sacrifiés peu de jours avant la mort naturelle ou ouverts immédiatement après le décès, la vésicule biliaire et la vessie étaient ponctionnées aseptiquement et la totalité du liquide recueilli était immédiatement injectée sous la peau de l'abdomen de deux cobayes tenus ensuite en observation et examinés périodiquement. Les résultats ont été les suivants : *sur 24 cobayes ayant reçu sous la peau la bile de 24 cobayes tuberculeux, 18 ont présenté consécutivement une tuberculose expérimentale classique. 6 sont demeurés indemnes. Sur 24 cobayes ayant reçu semblablement sous la peau l'urine de 24 cobayes tuberculeux, l'inoculation a été chez 12 le point de départ d'une infection tuberculeuse et chez 12 autres n'a été suivie d'aucun effet.*

En possession de ces données, nous avons procédé à l'expérience suivante. 6 cobayes atteints de tuberculose avancée mais fermée sont mis dans une même cage où, chaque matin, on prélève leurs matières forcément souillées d'urine, la disposition du plancher ne permettant pas d'éviter le mélange. Les matières sont écrasées dans de l'eau et la dilution est incorporée à de l'orge. Cette mixture va dès lors, avec quelques herbages, constituer l'unique nourriture de 20 cobayes neufs répartis 2 par 2 — un mâle et une femelle — dans dix cages situées dans une pièce différente de celle des cobayes tuberculeux en général et de donneurs de matières. ~~en particulier.~~ D'une part, les 20 cobayes ne consommant pas d'autre orge que l'orge ainsi contaminée, les réinfections, les surinfections, sur l'importance desquelles insiste M. Calmette, sont pleinement réalisées. D'autre part, l'accouplement dont il vient d'être parlé n'ayant pas tardé à produire ses effets, l'expérience sur les adultes se double bientôt d'une autre sur des animaux jeunes dont on connaît bien la prédisposition à contracter la maladie. Les conditions se trouvent ainsi être des conditions optimum pour que la contamination de la tuberculose s'effectue. Commencée le 24 février 1922, l'expérience a été poursuivie chaque jour sans interruption aucune jusqu'au 24 février 1923. Par le jeu de naissances elle a porté sur 52 animaux. Les résultats ont été les suivants :

Au cours de l'année, 20 animaux ont succombé sans qu'on ait pu, comme cause du décès, invoquer autre chose que la

souillure massive de l'orge par les matières fécales. L'autopsie montrait de la diarrhée, de la congestion de la muqueuse de l'estomac et de l'intestin, mais aucune autre lésion. Jamais le plus léger engorgement des ganglions bronchiques ou mésentériques, jamais la moindre hypertrophie de la rate n'a été constatée. Poumons et foie toujours complètement indemnes de tuberculose. Le 23 août, 25 cobayes tuberculinés ont donné 22 réactions négatives et 3 légèrement douteuses. Ces 3 animaux et 6 autres, choisis parmi les plus amaigris, sont sacrifiés. Autopsie complètement négative. Finalement, 23 cobayes survivaient le 24 février 1923. Les 10 plus malingres sont sacrifiés et autopsiés sans que l'autopsie la plus minutieuse dénote la moindre trace de tuberculose. 13 autres paraissaient en si bon état de santé que leur sacrifice a paru inutile.

L'expérience a donc été complètement négative. Alors même que les conditions optimum : répétition des doses, jeune âge des animaux étaient réalisées, il n'a pas été possible de constater une seule fois, chez le cobaye, la contagion de la tuberculose à distance, en dehors d'un étroit contact avec un congénère malade.

IV. — Rôle effacé, chez le cobaye, de la contagion familiale.

Le rôle très effacé, dans la contamination du cobaye, de la contagion familiale qui joue, chez l'homme, en matière d'infection tuberculeuse, un rôle si important, ressort déjà d'un certain nombre des observations précitées. Dès le début de nos recherches, nous avons été vivement frappé du fait que des cobayes nés souvent à la fois de père et de mère tuberculeux, allaités par une mère tuberculeuse, vivant avec leurs parents dans la promiscuité d'une cage étroite, parmi la souillure de l'urine, des matières fécales et souvent des plaies cutanées, ne contractaient pas la maladie alors que paraissaient réunies toutes les conditions les plus favorables à la contagion. Cette question a été, de notre part, l'objet d'une attention toute spéciale. Parmi les observations recueillies, nous choisissons les suivantes où on pouvait se croire en droit de supposer que la contagion se produirait et où rien de semblable n'a été noté.

OBSERVATION XXI. — Le 25 novembre 1921, un cobaye mâle est inoculé sous la peau avec une émulsion de rate tuberculeuse. Evolution d'une tuberculose expérimentale typique. Une femelle vient partager sa cage. Elle met bas le 6 mai 3 petits qui, dès lors, partagent le même local. Le 27 juillet 1922, mort du mâle. Il succombe à une tuberculose généralisée typique. 2 cobayes sont inoculés, l'un avec la bile, l'autre avec l'urine. Résultat positif dans les deux cas. La femelle et les 3 petits demeurent dans la même cage qui n'est soumise à aucune désinfection; ni les uns, ni les autres n'ont présenté le moindre symptôme suspect. Sacrifiés le 12 septembre 1922, ils montrent des organes complètement sains. L'examen le plus minutieux ne parvient pas à déceler la moindre trace de tuberculose.

OBSERVATION XXII. — Le 19 mars 1922, des crachats bacillifères sont inoculés sous la peau de 2 cobayes, l'un mâle, l'autre femelle, qui sont mis dans la même cage. Evolution chez ces 2 animaux d'une tuberculose expérimentale classique. Mort du mâle le 17 mai. Le 25 mai, la femelle met au monde 2 petits bien constitués qu'elle allaite et qui partagent sa cage jusqu'au 9 juillet, date à laquelle elle succombe à une tuberculose généralisée extrêmement intense. A l'autopsie, la bile et l'urine sont prélevées et inoculées sous la peau de 2 cobayes dont l'un (bile) prend la maladie, tandis que l'autre (urine) demeure indemne. Les 2 petits restent dans la cage de leur mère sans qu'aucune mesure de désinfection soit prise. Ils n'ont jamais cessé de montrer tous les attributs de la plus parfaite santé. Sacrifiés le 9 janvier 1923, ils ne présentaient dans leurs différents organes aucune trace de tuberculose.

OBSERVATION XXIII. — Le 30 mars 1922, des crachats bacillifères sont inoculés sous la peau de 2 cobayes, un mâle et une femelle. La tuberculose évolue chez l'un et chez l'autre sous une forme classique avec chancre au point d'inoculation, tuméfaction des ganglions inguinaux, etc. Le 2 mai, la femelle met bas 2 petits qui, dès lors, partagent la cage des parents. Mort du mâle de tuberculose généralisée. Le 9 juillet, inoculation au cobaye de la bile : positive; de l'urine : négative. Mort de la femelle à la suite, également, de la généralisation de la tuberculose le 29 juillet (inoculation positive de la bile et de l'urine). Les petits continuent d'occuper, sans qu'elle subisse la moindre désinfection, la cage des parents. Leur développement se poursuit normalement. Ils sont sacrifiés le 10 novembre et l'autopsie ne révèle pas la moindre trace de tuberculose.

OBSERVATION XXIV. — Le 31 mars 1922, une cobaye reçoit sous la peau de l'abdomen des crachats bacillifères. Evolution d'une tuberculose expérimentale sans chancre au point inoculé, mais avec indurations ganglionnaires typiques. Accouplée à un mâle sain, la femelle met bas, le 19 juin, 2 petits qu'elle allaite et qui partagent sa cage jusqu'à sa mort le 10 août (inoculation de l'urine et de la bile positives). Ils continuent d'occuper la même cage où ils sont observés journellement. Sacrifiés le 10 décembre, ils sont absolument sains. Aucune trace de tuberculose, particulièrement au niveau des ganglions bronchiques ou mésentériques.

OBSERVATION XXV. — Faute de place dans les cages métalliques, 12 cobayes tuberculisés par inoculation sous-cutanée de bile sont transférés le 8 septembre 1922, à raison de 6 par caisse, dans deux caisses en bois où, forcément, la souillure des aliments par l'urine et les matières fécales est réalisée

au maximum. Mâles et femelles s'accouplent et les petits sont, à leur naissance, laissés dans la même caisse que les parents. Le 22 novembre, 9 cobayes, nés ainsi de parents tuberculeux, sont assez grands pour pouvoir vivre seuls. Ils sont mis dans une autre caisse en bois souillée elle-même par des cobayes devenus tuberculeux à la suite d'inoculation d'urine et qu'on vient de transférer ailleurs. Ces 9 petits cobayes font mauvais ménage et se mordent cruellement. Mort d'un premier animal le 16 décembre, d'un deuxième le 10 janvier, d'un troisième le 22 janvier. A l'autopsie et particulièrement au niveau des ganglions trachéo-bronchiques et mésentériques, aucune trace de tuberculose. Les 6 cobayes restants sont sacrifiés le 15 février. Autopsie complètement négative.

Il nous suffira de mentionner brièvement que, moins encore peut-être que la contagion familiale, l'hérédité du germe ne paraît jouer un rôle dans la transmission de la tuberculose de cobaye à cobaye. Ayant réalisé de nombreux accouplements de cobayes tuberculeux, nous avons assisté à plusieurs avortements, généralement à une époque rapprochée du terme; nous avons vu souvent de jeunes cobayes venir au monde chétifs, malingres et succomber un temps plus ou moins long après la naissance, parfois quelques jours ou quelques heures seulement après elle. L'autopsie a toujours été faite. Elle a, chaque fois, été muette sur la cause du décès. Jamais aucune lésion tuberculeuse n'a été observée. Il va de soi que l'attention s'est surtout portée sur le domaine de la veine ombilicale et de la veine porte, c'est-à-dire sur la glande hépatique; à plusieurs reprises — pour éliminer la possibilité d'un apport bacillaire n'ayant pas encore eu le temps de se traduire par des lésions susceptibles d'être vues à l'œil nu — de la pulpe hépatique a été prélevée, émulsionnée dans de l'eau physiologique et inoculée sous la peau de jeunes cobayes. Toutes ces inoculations, sans aucune exception, ont donné des résultats négatifs. Nous ajouterons qu'il ne nous est jamais apparu que la gestation et l'allaitement aient, chez les femelles, précipité la marche de la maladie.

V. — Essai de contamination du lapin par le cobaye tuberculeux.

Le lapin est, comme on sait, infiniment moins réceptif à la tuberculose que le cobaye. Néanmoins, ces deux espèces animales voisinent si étroitement dans les laboratoires qu'il

nous a paru intéressant de procéder à quelques expériences de contamination. Leur résultat ayant toujours été négatif, nous les relaterons très brièvement.

Dans une même cage métallique où la souillure des aliments par l'urine, les matières et les sécrétions des plaies était fatale, nous avons, pendant des mois, fait vivre des lapins neufs et des cobayes atteints de tuberculose avancée, fermée et même ouverte. Ce contact a toujours laissé le lapin indifférent.

Le 20 mars 1922, 12 lapins neufs sont répartis, à raison de 2 par cage, dans 6 cages métalliques où, avec quelques herbages, ils reçoivent chaque jour, pour toute nourriture, de l'orge largement souillée avec les matières fécales de 6 cobayes tuberculeux logés dans une autre pièce. Le 25 juillet — après quatre mois d'expérience — ces lapins sont tuberculinisés (1 goutte de tuberculine brute diluée au dixième dans le derme de l'oreille). Réaction négative. 2 lapins sont sacrifiés au cours des mois d'octobre et de novembre. Aucune trace de tuberculose. Le 20 janvier 1923 — après dix mois — l'expérience est considérée comme terminée et les animaux sont employés pour les besoins du service antirabique. Autopsiés après l'enlèvement de la moelle, ils sont tous trouvés indemnes de tuberculose.

Nous avons cité plus haut l'épizootie de tuberculose observée par Rothe sur les lapins du sanatorium de Heidehaus et attribuée par lui à la souillure accidentelle par un bacille du type bovin des fourrages et des litières; nous avons cherché à reproduire de la façon suivante, mais avec un bacille du type humain, les conditions dans lesquelles, dans cet épisode, la contamination paraît avoir été réalisée. Le 12 avril 1922, 12 lapins neufs sont mis dans un même box de 3 mètres de long sur 2 m. 50 de large avec un cobaye tuberculeux; afin de favoriser la souillure des aliments par l'urine et les matières fécales, ils reçoivent pour toute nourriture de l'orge déposée à terre dans des mangeoires et des herbages jetées à même le sol cimenté. Le box n'est pas lavé. On se contente chaque matin d'un nettoyage sommaire. L'expérience est poursuivie jusqu'au 12 février, ce qui nécessite l'emploi successif de 4 cobayes tuberculeux. Les lapins font très mauvais ménage les uns avec les autres. Le 29 avril, le 1^{er} mai, le 24 août,

le 15 novembre, 4 d'entre eux succombent à des morsures. Aucune tuberculose à l'autopsie. A la date du 12 février restent 8 lapins qui sont employés pour les besoins du traitement antirabique et autopsiés après l'enlèvement de la moelle. Tous sont indemnes de tuberculose. Parallèlement, la même expérience était répétée chez le cobaye où elle a donné, du reste, un résultat identiquement négatif. Le 12 avril, 10 cobayes neufs partagent, avec un cobaye atteint de tuberculose fermée, un box voisin de celui de l'expérience précédente. Même absence de précautions pour éviter la souillure des aliments par les urines et les matières. Même absence de nettoyage. Mâles et femelles s'accouplent. Les petits vivent pêle-mêle avec les adultes et, du 12 avril 1922 au 12 février 1923, l'expérience, qui nécessite l'emploi successif de 3 cobayes tuberculeux, finit par porter sur 31 animaux. Au cours de ces dix mois, 11 cobayes succombent, les uns peu de temps après la naissance, d'autres à la suite de morsures de leurs congénères. Jamais, à l'autopsie, il n'a été trouvé la moindre trace de tuberculose. Les 19 cobayes, restant au 12 février, ont tous été sacrifiés et autopsiés. Aucune tuméfaction des ganglions trachéo-bronchiques ou mésentériques, aucune tuberculose du poumon, du foie ou de la rate n'a été observée.

* *

Il semble que, des données qui précèdent, on soit en droit de tirer quelques conclusions pratiques et quelques considérations d'ordre purement scientifique.

Au point de vue pratique, les faits positifs relatés au début de ce travail et où la contagion de cobaye à cobaye a été observée ont certainement — et en vertu d'un précepte bien connu — une importance beaucoup plus grande que les nombreux faits négatifs où aucune contamination n'a pu être mise en évidence. Il s'ensuit que, pour injustifiée en l'espèce et plutôt désobligeante, l'objection opposée à Constantinople au résultat de l'inoculation dont nous avons parlé en commençant n'était pas aussi « byzantine » qu'il avait paru de prime abord. Dans les laboratoires, les cobayes qui servent aux expériences sur la tuberculose doivent être soigneusement séparés de

leurs congénères neufs, des cobayes servant à d'autres recherches et tout spécialement de ceux qui ont été inoculés, dans un but diagnostique, avec des produits supposés tuberculeux. A l'appui de cette opinion, nous citerons l'observation suivante, recueillie au cours même des expériences qui font l'objet de ce travail et où, pour avoir négligé cette précaution, nous nous trouvons vraiment dans l'impossibilité de conclure à la nature tuberculeuse ou non d'un crachats inoculé.

Observation XXVII
p. 784.

A la mort de son congénère (21 juin) le deuxième cobaye inoculé le 20 avril avec les mêmes crachats présentait tous les attributs de la santé. On remarque alors que la cage accolée à celle où se trouvaient les deux animaux est occupée depuis plusieurs mois par deux cobayes avec plaie suintante au point d'inoculation. On est ainsi amené à se demander si la tuberculose, qui était en voie d'évolution chez le premier animal lorsque la myélite a entraîné la mort, était le résultat de l'inoculation des crachats ou la conséquence d'une contamination de cage à cage. Ce deuxième cobaye est examiné avec soin chaque jour. Il ne présente aucun symptôme morbide. On le sacrifie le 16 juillet, et l'autopsie la plus minutieuse ne montre, pas plus dans la cage thoracique que dans la cavité abdominale, aucune trace de tuberculose.

Nous voyons souvent M. J... Actuellement (mars 1923) sa dyspnée et son expectoration ont presque complètement disparu. Il mène une vie active, présente tous les attributs de la santé et, influencé peut-être par nos bulletins d'analyse négatifs, son médecin estime qu'il n'y a jamais eu chez lui trace de tuberculose. Nous pensons qu'il a raison. Cependant, un léger doute subsiste.

D'une part, en effet, il faut tenir compte de ce que, de deux cobayes inoculés avec les mêmes crachats, l'un est demeuré sûrement indemne, tandis que, chez l'autre, l'absence de chancre et de ganglions inguinaux, la localisation exclusive des lésions aux ganglions mésentériques et à la rate sont en faveur d'une tuberculose déterminée, non par l'inoculation, mais par un contact parti de la cage voisine. D'autre part, il est certain qu'au cours d'expériences s'étant prolongées plus de deux années et ayant porté sur plusieurs centaines d'animaux, nous n'avons jamais observé de contagion de la tuberculose d'une cage à une

autre, bien que les conditions les plus favorables à la contamination eussent été intentionnellement réalisées. Le seul animal chez lequel la contagion se serait produite dans ces conditions n'aurait pas été ainsi un animal neuf, mais un cobaye inoculé avec des crachats suspects, ce qui est un peu troublant... Quoi qu'il en soit, cette observation paraît bien de nature à montrer qu'il est beaucoup plus prudent, dans les laboratoires, d'isoler de leurs congénères les cobayes tuberculeux et que de ce contact doivent être préservés tout spécialement les animaux inoculés dans un but diagnostique avec un produit suspect de renfermer le bacille de Koch. Si, des étroites cages où sont tenus en observation les animaux, nous passons aux locaux destinés à l'élevage, où les cobayes ont à leur disposition un certain parcours, nous voyons que, dans ces conditions plus hygiéniques, le danger de la contagion est infiniment moindre... si toutefois il existe, car il nous a été impossible de la réaliser. Il survient ~~presque~~ fatalement dans les Instituts auxquels est annexé un élevage ^{que} où ~~retournent~~ parfois des animaux déjà utilisés pour diverses expériences. Bien que regrettable en soi, ce fait ne paraît nullement susceptible, en ce qui concerne la tuberculose, de causer un désastre. Du point de vue pratique, on pourrait même être tenté de le considérer comme singulièrement indifférent.

à celui-ci

Au point de vue purement scientifique et bien qu'un fait positif l'emporte sur cent faits négatifs, on ne peut pas ne pas être frappé du grand nombre d'expériences où tout était réalisé pour que la contagion se produisît et où elle n'a pas été observée. Même au cas de lésions cutanées déversant leurs bacilles sur le pelage et sur les aliments, la contamination ne s'effectue que moyennant le contact intime et prolongé que crée la cohabitation dans une même cage étroite. Encore voit-on souvent la contagion faire défaut alors que toutes les conditions étaient réunies pour la créer : jeune âge des animaux, hérédité tuberculeuse, allaitement par une mère malade, étendue des lésions cutanées, prolongation de la durée de la vie en commun, etc. Les cobayes atteints de tuberculose fermée, de beaucoup les plus nombreux dans les laboratoires, sont le point de départ d'une contagion bien plus rare encore et, peut-on dire, tout à fait exceptionnelle. Jamais, en dépit de la présence constatée du

bacille de Koch dans la bile, c'est-à-dire dans les matières fécales (2 cobayes sur 3) et dans l'urine (1 cobaye sur 2), la contamination n'a pu être réalisée en dehors du contact intime dans la même cage avec l'animal malade. Aucune contagion d'une cage à une cage immédiatement voisine. Aucune contagion par la cage souillée qu'un cobaye tuberculeux vient de quitter. Aucune contagion dès que les cobayes sains, au lieu d'être étroitement accolés dans la même cage à leur congénère tuberculeux, ont quelques mètres de parcours à leur disposition. Il existe ainsi un manque évident de parallélisme entre la grande réceptivité du cobaye à la tuberculose expérimentale et la rareté chez lui de la maladie spontanée. Cette difficulté du cobaye à contracter la maladie en dehors des conditions artificielles que crée l'expérimentation est d'autant plus étrange que, dans les laboratoires et les élevages, les épizooties de toute nature et particulièrement les épizooties de pseudo-tuberculose sont loin d'être rares et causent parfois les désastres que l'on sait. Comment expliquer ce paradoxe? Il ne semble pas qu'il doive relever d'une interprétation univoque. Naturellement, aucune considération relative à la toux, à l'expectoration, au jetage, ne saurait entrer ici en ligne de compte. D'animal à animal, la contagion de la tuberculose s'effectue surtout par le léchage des poils et des muqueuses et par l'ingestion quotidienne, avec les aliments, de bacilles fraîchement issus de l'organisme malade. Or les cobayes ne se lèchent pas comme les bovidés. Leurs matières fécales dures se prêtent beaucoup moins que les matières molles de ceux-ci à la dissémination des micro-organismes et leur intestin est beaucoup moins perméable que celui des animaux à excréments mous. Il semble qu'il faille également tenir compte du fait qu'en matière d'infection tuberculeuse expérimentale, la plupart des modes d'inoculation: voies péritonéale, oculaire, sous-cutanée ou transeutanée, intramammaire, etc., *tournent* en quelque sorte les défenses naturelles de l'organisme plus particulièrement orientées vers la contamination par les voies respiratoire ou digestive. Lorsque c'est à ces dernières voies que s'adresse l'expérimentateur, bien souvent il a recours à des souches particulièrement virulentes et surtout à des doses bacillaires massives, doses extrêmement considérables par rapport aux minimes quantités de micro-organismes que l'animal est

exposé à absorber dans les conditions habituelles de l'existence. Il est possible au surplus que la réceptivité du cobaye à la tuberculose ait été quelque peu exagérée et, d'une façon générale, qu'elle soit inférieure à celle de l'homme. Nous ferons remarquer en terminant que si les réinfections, la contagion familiale, la gestation, l'allaitement, etc., ne paraissent jouer dans la tuberculisation du cobaye qu'un rôle bien effacé, il n'est nullement légitime de tirer de là un argument en faveur d'une diminution d'importance de ces facteurs en matière de tuberculose humaine. D'un petit rongeur à l'homme, il est prudent de n'induire qu'avec la plus extrême circonspection. Il est toutefois une conclusion qui ressort de nos expériences et qu'on peut appliquer sans risques à l'homme et à l'animal, c'est que la contagion de la tuberculose comporte encore un singulier *quid ignotum*.

Le Gérant : G. MASSON.

